

9. Kas kasutada osteoporoosiravi 5 aastat või muu periood postmenopausaalsetel naistel ja vanemaealistel meestel?

SIHTRÜHM:	postmenopausaalsetel naistel ja vanemaealistel meestel
SEKKUMINE:	osteoporoosiravi 5 aastat
VÕRDLUS:	muu periood
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, tsükliline etidronaat; Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat; Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat; Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, zoledronaat; Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat; Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat; Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, ibandronaat; Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, risedronaat; Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat; Luumurd, ravipaus vs raviga jätkamine, tsükliline etidronaat; Luumurd, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat; Luumurd, ravipaus vs raviga jätkamine, zoledronaat; Lülikehamurru risk; Luumurd, aledronaat; Luumurd, ravipaus vs ravi jätkamine, bisfosfonaat; Luumurd, ravipaus vs ravi jätkamine, bisfosfonaat; Luumurd, ravipaus vs ravi jätkamine, bisfosfonaat ; Luumurd (lülilmurd), ravipaus peale denosumabi ravi vs ravipaus peale platseebot, denosumab (follow-up: keskmine platseebo grupil 0,5 aastat ja denosumab grupil 0,5 aastat (FREEDOM) või 0,2 aastat (FREEDOM Extension)); Lülisamba luutiheduse muutus, denosumab ravi järgselt ravipaus vs risedronaat vs alendronaat vs zolendronaat, denosumab (follow-up ravimite puhul 12 kuud, ilma ravita ehk ravipausi puhul 15 kuud); Luutiheduse muutus %, teriparatiid>denosumab vs denosumab>teriparatiid vs teriparatiid+denosumab>denosumab (follow-up 24 kuud);

HINNANG

Problem

Kas probleem on prioriteetne?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Bisfosfonaadid on laialdaselt kasutusel osteoporoosi ravis murruriski vähendamiseks, kuid nende kasutus ei tohiks olla pidev kuna puuduvad uuringud efektiivsuse kohta peale 5 aastat ravi ning nende pikaaegsel kasutamisel suureneb risk haruldaste tõsiste kõrvaltoimete tekkeks nagu näiteks atüüpiline reieluu proksimaalne murd ning lõualuu osteonekroos. Seetõttu on ravipauside pidamist oluline kaaluda, et vähendada võimalikke ravi kõrvaltoimeid. (Nayak 2019) Töörühm soovis antud kliinilise küsimusega teada, kui kaua peaks kestma ravi erinevate bisfosfonaatide puhul. Eesti ravijuhendi väljatöötamiseks kaardistatud ja AGREE II instrumendiga hinnatud teiste riikide ravijuhenditest 5 käsitlesid ravivajaduse hindamist, kokkuvõtlikud soovitusel ravijuhenditest on järgmised: <u>National Osteoporosis Guideline Group (UK) 2021 Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis</u> - Ravijuhendis soovitatakse suukaudsete bisfosfonaatidega	

	ravi vähemalt 5 aastat ning seejärel hinnata uuesti murruriski. Vähemalt 10 aastat soovitatakse raviga jätkata patsientidel kellel: 1. vanus ≥ 70 aasta, 2. varasem proksimaalse reieluu või lülisamba murd/murrud, 3. varasemalt kasutanud glükokortikoide ≥ 7.5 mg prednisolooni/ööpäevas või ekvivalentses annuses, 4. esimese 5 aasta ravi ajal olnud haprusmurd (Tugev soovitus). Intravenoosse bisfosfonaadiga soovitatakse ravi jätkata vähemalt 3 aastat ning seejärel hinnata murruriski. Vähemalt 6 aastat soovitatakse raviga jätkata patsientidel, kellel: 1. vanus ≥ 70 aasta, 2. varasem proksimaalse reieluu või lülisamba murd/murrud, 3. varasemalt kasutanud glükokortikoide ≥ 7.5 mg prednisolooni/ööpäevas või ekvivalentses annuses, 4. esimese 3 aasta ravi ajal olnud haprusmurd (Tugev soovitus). Madala riskiga patsiendi puhul soovitatakse kaaluda ajutist ravipausi 18-36 kuud, peale 5.a bisfosfonaatravi p.o või 3.a bisfosfonaatravi i.v. Denosumabi puhul soovitatakse ravijuhendis enne ravi alustamist paika panna individuaalne raviplaan ja mitte lõpetada denosumabravi ilma plaanita üle minna muule antiresorptiivsele ravile. <u>American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2020 Update</u> - Teriparatiid ja abaloparatiid ravi soovitatakse piirata kuni 2 aastani ja ravi lõppedes tuleks jätkata bisfosfonaadi või denosumabiga (Grade A; BEL 1). Romosozumab ravi pikkust soovitatakse piirata kuni 1 aastani ja ravi jätkata bisfosfonaadi või denosumabiga (Grade B; BEL 1, tõenduse astet vähendatud vähese tõenduse tõttu). Suukaudsete bisfosfonaatide puhul soovitatakse kaaluda 5 aasta ravi järel pausi, juhul kui murrurisk ei ole enam kõrge (näiteks T-skoor suurem kui -2,5 või patsient on olnud murruvaba), kuid kaaluda ravi pikendamist kuni 5 aasta võrra juhul kui murrurisk püsib kõrge (Grade B; BEL 2). Väga kõrge riskiga patsientide puhul tuleks kaaluda suukaudsete bisfosfonaatide ravipausi juhul, kui patsiendi osteoporoos on püsinud stabiilne 6-10 aasta jooksul (Grade B; BEL 2). Zolendronaadi puhul soovitatakse kaaluda ravipausi peale 3 aastat madala-kõrge riskiga patsientidel ning väga kõrge riskiga patsientide puhul soovitatakse ravi jätkata kuni 6 aastat (Grade A; BEL 1). Ravipausi lõpetamine peaks olema ravijuhendi hinnangul individuaalne, jälgida tuleks patsiendi murruriski. Kõige pikemat pausi võiks kaaluda zolendronaadiga, keskmist pausi alendronaadiga ja kõige lühemat pausi risodronaadiga. Mitte-bisfosfonaatide puhul ei soovitata ravipause ning ravi peaks jätkuma nii kaua, kuniks see on kliiniliselt näidustatud (Grade A; BEL 1). Denosumab ravi lõpetamisel tuleb patsiendile alustada ravi antiresorptiivse ravimiga (Grade A; BEL 1). <u>Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2021 Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures</u> - Ravijuhendis on soovitatud kasutada alendronaati kuni 10 aastat postmenopausaalsetel naistel, eriti nendel, kellel on kõrge risk lülisambamurruks. Risendronaati võib kasutada kuni 7 aastat postmenopausaalsetel osteoporoosiga naistel. Zoledronaati (5mg i.v) soovitatakse kasutada kord aastas 3 aastat postmenopausaalsetel osteoporoosiga naistel. Strontsium ranelaati võib kasutada kuni 10 aastat postmenopausaalsetel naistel raske osteoporoosiga, juhul kui teised ravimid ei ole	
--	---	--

	sobilikud. Denosumaabi tuleks kasutada 5 aastat osteoporoosiga patsientidel ja seda võib kasutada kuni 10 aastat patsientidel, kellel on kõrge murrurisk. Üle 50.a osteoporoosiga meeste osas uuringud antud küsimuses puuduvad, kuid autorite hinnangul ei ole põhjust arvata, et nende ravi pikkus peaks erinema naiste omast. Ravipausi võiks ravijuhendi soovitusel kaaluda, kuid tuuakse välja, et ravijuhendi koostamisel ei olnud RCT-sid, mis näitaks ravipausi mõju haruldaste kõrvaltoimete esinemise vähenemisele. Zolendronaadiga soovitatakse ravipausi kuni 3. aastat, risedronaadi 3. aastase ravi järel esineb kaitse kuni 1 aasta ja alendronaadi puhul ei ole täpsustatud ravipausi pikkust. (Ekspertarvamus) <u>American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Clinical Practice Guidelines 2022 Management of Postmenopausal Osteoporosis</u> - Ravijuhendis soovitatakse madala kuni mõõduka riskiga patsientide puhul, kelle seisund on püsunud stabiilne, teha ravipaus suukaudsete bisfosfonaatidega 5 aasta pärast ja intravenoosse zolendronaadiga 3 aasta pärast. Kõrge riskiga patsientide puhul soovitatakse kaaluda suukaudsete bisfosfonaatidega ravi kuni 10 aastat ja intravenoosse zolendronaadiga 6 aastat (Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste). Ravi lõpetamisel tuleks patsiendi murruriski hinnata iga 2-4 aasta tagant ning alustada raviga kui on esinenud murd, uued riskifaktorid või BMD märgatav langus. Denosumabi puhul ravis pausi teha ei tohi, kuna suureneb risk kiireks luu hõrenemiseks ja lülisambamurdudeks mõne kuu jooksul peale ravimi lõpetamist. Denosumabi lõpetamisel tuleks patsient üle viia mõnele teisele osteoporoosiravimile näiteks bisfosfonaadid. Hormoonteraapiat (östrogeen/östrogeen-progestoogen) tuleks kasutada madalaimas efektiivses doosis ja nii lühidalt kui võimalik. Hormoonteraapia lõppedes võib esineda sammuti võrdlemisi suur luutiheduse langus, seega soovitatakse hormoonteraapia vahetada võimalusel mõne muu ravimi, näiteks bisfosfonaatide vastu. Soovitatakse kasutada kuni 2 aasta jooksul paratüreoid hormooni analooge (teriparatiid ja abaloparatiid) väga kõrge riskiga patsiendi puhul või kui muu ravi foonil on esinenud haprusmurde või olulist luutiheduse langust (Tugev soovitus, kõrge tõendatuse aste). Ravi lõpetamise järel tuleks ravi jätkata antiresorptiivse ravimiga nagu näiteks bisfosfonaadid või denosumab, et säilitada saavutatud luutihedust. Romozumabi soovitatakse kasutada postmenopausaalse osteoporoosi raviks kuni 1 aasta patsientidel, kellel ei esine suurenenud kardiovaskulaarsete haiguste riski ja kellel on väga kõrge murrurisk või kellel ei ole eelnevad ravimid olnud tõhusad (Tugev soovitus, keskmine tõendus). Ravi lõpetamisel tuleks samuti jätkata antiresorptiivse raviga efekti säilitamiseks. <u>Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update</u> - Ravijuhendis soovitatakse bisfosfonaati tarvitavate postmenopausaalsete naiste puhul hinnata murru riski iga 3-5 aasta järel ning naistel, kellel on kõrge murrurisk tuleks ravi jätkata ja kellel on madal-mõõdukas murrurisk tuleks kaaluda ravipausi. Ravipausi all mõeldakse üldiselt kuni 5 aastast pausi bisfosfonaatide ravis. I.v zolendronaadi ravi järgselt soovitatakse ravipausi kuni 3 aastat. Murru riski tuleks ravipausil hinnata 2-4 aasta pärast peale pausi alustamist ning vajadusel alustada raviga	
--	---	--

	uuesti (Tugev soovitus, nõrk tõendus). Denosumabi tarvitavate postmenopausaalsete naiste puhul soovitatakse hinnata murruriski 5-10 aasta järel ning kõrge murruriski puhul kas jätkata ravi või vahetada mõne muu osteoporoosiravi vastu, näiteks bisfosfonaadid (Nõrk soovitus, väga nõrk tõendus). Denosumabi ravi ei tohi hilineda ega lõppeda ilma, et asemele ei oleks alustatud mõnda teist antiresorptiivset osteoporoosiravimit (nt bisfosfonaadid, hormoonravi, selektiivsed östrogeeniretseptori modulaatorid) (Praktiline soovitus). Teriparatiidi ja abaloparatiidi soovitatakse kasutada naistel, kellel on väga kõrge murrurisk (näiteks raskete või mitmete lülisambamurdude korral) kuni 2 aastat (Tugev soovitus, mõõdukas tõendus). Teriparatiidi ja abaloparatiidi ravi lõpetamise järel soovitatakse jätkata mõne teise osteoporoosi ravimiga (tugev soovitus, nõrk tõendus). Romosozumabi soovitatakse postmenopausaalsetele naistele, kellel on väga kõrge murrurisk (madal T-skoor <-2,5 ja haprusmurrud või mitmed lülisambamurrud) kuni 1 aasta (tugev soovitus, mõõdukas tõendus). Ravimit peaks vältima patsientidel, kellel kõrge kardiovaskulaarne risk või taustal müokardi infarkt või insult. Romosozumabi ravi lõppedes peaks jätkama ravi mõne muu antiresorptiivse osteoporoosiravimiga (tugev soovitus, mõõdukas tõendus).	
--	--	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
- o Tühine - o Väike - o Mõõdukas - o Suur - o Varieerub - o Ei oska öelda	Kliinilisele küsimusele vastamiseks kaasati Lamarre, et al 2021. a süstemaatiline ülevaade (1), kus tulemusnäitajana kasutati luutiheduse väärtust (BMD) ja luumurru teket. Kaasatud süstemaatilise ülevaate tõendatuse aste oli mõõdukas, tõendatuse aste alanes potentsiaalselt esinenud nihke tõttu. Süstemaatiline ülevaade uuris bisfosfonaatide ravipausi mõju luutihedusele vanemate naiste (vanem kui 60. a) hulgas ja kaasas selleks 5 juhuslikustatud kontrolluuringut ja 5 kohortuuringut, mis olid peamiselt läbi viidud USA-s või rahvusvaheliselt (üks uuring erandlikult UK-s) ajavahemikus 1997-2017. <u>Tõendus luutiheduse e BMD tulemusnäitaja osas:</u> Miller et al. 1997 uuringus, postmenopausaalsetel naistel, kes olid varasemalt saanud 2 või 5 aastat tsükliilist etidronaati, ei täheldatud erilist luutiheduse vähenemist peale 2 aastat jälgimist ravipausil olles võrreldes ravi jätkava grupiga. Näiteks lülisamba luutiheduse keskmine protsentuaalne muutus (BMD mean % change) oli $1,4 \pm 1,11$ (95% CI -0,78 - 3,58) nendel, kes olid saanud 5 aastat ravi ja 2 aastat platseebot versus $1,8 \pm 0,71$ (95% CI 0,41 - 3,19) nendel, kes olid tarvitanud ravi 5+2 aastat ja $0,2 \pm 0,65$ (95% CI -1,07 - 1,47) nendel, kes olid saanud 2 aastat ravi ja 2 aastat platseebot versus $2,2 \pm 0,73$ (95% CI 0,77 -	Suukaudset bisfosfonaati kasutada viis aastat ja hinnata uuesti murruriski (FRAXiga, densitomeetriaga). Kui risk on sama või suurenenud (kui raviga alustades) või on olnud murd , siis jätkata raviga veel 5 aastat? Otsida muud haigust, kui risk on jätkuvalt suur. I.v kolm aastat ja kaaluda ravipausi, kui on madal risk.

	3,63) nendel, kes olid saanud ravi 2+2 aastat. Lisaks lülisambale uuriti eraldi ka reieluukaela, trohanteri ja distaalse radiuse luutiheduse muutumist, kuid erinevust luutiheduses ei täheldatud ühegi anatoomilise lokalisatsiooni osas. Alendronate Phase III juhuslikustatud kontrolluuringu jätkuuringul Tonino et al. 2000 võrreldi 5 mg alendronaadi lõpetamist, peale 5 aastast ravi alendronaadi, ravi jätkamisega annuses 5 mg ja 10 mg, jälgimise periood 2 aastat. Uuringus ei leitud olulist langust lülisamba, reieluukaela ega trohanteri piirkonna luutiheduses, kuid leiti väike, aga oluline langus kogu keha ja küünarvarre luutiheduses 2 aastat peale ravimi lõpetamist. Sama juhuslikustatud kontrolluuringu jätkuuringul Bone et al. 2004 jälgiti patsiente 5 aastat ja võrreldi alendronaat ravi lõpetanud patsiente ravi jätkanud patsientidega annustes 5 mg ja 10 mg. Täheldati olulist vähenemist reieluukaela luutiheduses (–1,7% ravimi lõpetanud patsientidel vs +1,0% ja +0,9% ravi jätkanud patsientidel), puusa piirkonna luutiheduses (–1,8% vs +0,7% ja +0,8%) ja küünarvarre distaalse kolmandiku luutiheduses (–2,1% vs –1,1% and –1,0%, $p < 0.005$) peale 5 aasta möödumist uuringu lõpust, kuid ei leitud erinevust kolme patsiendigrupi vahel seoses lülisamba, trohanteri või kogu keha luutihedusega. Sarnaselt võrdlesid Ensrud et al 2004 ja Black et al 2006 patsiente, kes olid peale 5 aastat kestnud alendronaadi ravi ravipausil 3 või 5 aastat patsientidega, kes jätkasid 5 mg alendronaadi võtmisega veel 5 aastat. Mõlemad uuringud olid FLEX uuringu jätkuuringud ning jälgisid kokku patsiente 8-10 aasta jooksul. Black et al 2006 leidis, et luutiheduse väärtused olid peale 5 aastast ravipausi oluliselt madalamad lülisamba (–3,7%), reieluukaela (–1,94%), trohanteri (–3,17%), puusa (–2,36%), küünarvarre (–2,01%) ja kogu keha (–1,28%) piirkondades ravipausil olnud patsientide grupis. Samas peale 10 aastat jälgimist jäid kõikide patsientigruppide keskmised luutiheduse väärtused võrreldes ravi alustamise eelsete väärtustega samale või kõrgemale tasemele olenemata sellest, kas patsiendirühmas jätkati ravi või mitte. Black et al 2012 uuringus leiti, et postmenopausaalsetel naistel, kellel lõpetati zolendronaadi ravi peale 3 aastat esines tunduvalt madalam reieluukaela luutiheduse väärtus (mean difference (MD) 1,04%, 95% CI 0,43 - 1,65) ja puusa luutiheduse väärtus (MD of 1,22%, 95% CI 0,75 - 1,70) võrreldes patsientidega, kes jätkasid ravi, kuid olulist langust ei täheldatud lülisamba ega distaalse radiuse luutiheduses. Samas, kui ravi lõpetamise tagajärgi hinnati peale 6 aastat ravi, siis ei täheldatud olulist luutiheduse vähenemist. Stock et al. 1997 kohortuuringus jagati naised juhuslikult erinevatesse gruppidesse alendronaadi dooside ja ravi kestvuse järgi ning nendel naistel, kes olid saanud 5 mg alendronaati päevas 2 aasta jooksul, langes lülisamba luutiheduse väärtus peale 1 aastat ravipausi (–1,44%, $p < 0,05$), samas kui naistel, kes olid saanud 10mg päevas 2 aasta jooksul, nendel langes puusa luutiheduse väärtus peale 1 aastat ravipausi (–0,71%, $p <$	
--	--	--

0,05). Patsientidel, kes said alendronaati kõrgemates doosides ja lühema aja vältel (20 mg või 40 mg päevas 1 aasta jooksul), ei täheldatud luutiheduse langust.

McNabb et al 2013 kohortuuring leidis, et **alendronaadi** lõpetamisel peale 5 aastat ravi esines lülisamba ja reieluukaela luutiheduse langus, kuid mitte puusa piirkonna luutiheduse langust ($-3,62\%$ (SD: 3,41), $-1,69\%$ (SD: 2,94) ja $1,27\%$ (SD: 2,93), $p < 0.05$). Luutiheduse väärtuse langust $\geq 5\%$ leiti 29% patsientidest lülisamba piirkonnas ja 11% patsientidest reieluukaela piirkonnas. Naylor et al. 2018 uuringus võrreldi postmenopausaalseid osteoporootilisi naisi, kes kasutasid kas ibandronaati, alendronaati või risedronaati 3 aasta jooksul ning uuring näitas langust puusa luutiheduse väärtuses kõikides gruppides 2 aastat peale ravi lõpetamist ($-1,6\%$, $p < 0,001$).

VERT-NA uuringu jätkuuuring Watts et al 2008 uuris postmenopausaalseid naisi eelneva lüliskeha murruga, kes olid enne ravi lõpetamist kasutanud **risedronaati** erinevate perioodide vältel. Peale 3 aastat risedronaadi kasutamist ja sellele järgnenud 1 aastast ravipausi esines oluline langus lülisamba, reieluukaela ja trohanteri luutiheduse väärtustes ($-0,83\%$, 95% CI $-1,30 - -0,35$; $-1,23\%$, 95% CI $-1,87 - -0,60$; ja $-1,57\%$, 95% CI $-2,19 - -0,94$).

Retrospektiivses kohortuuringus Xu et al. 2016 said patsiendid 2 aasta jooksul ravi kas **alendronaadi** või **risedronaadiga** ning seejärel tehti ravipaus, mille tulemusel luutiheduse lineaarse kõvera trend oli negatiivne puusa luutiheduse väärtuse puhul peale 1 aastat ($p < 0,0001$) ja negatiivne ka lülisamba ning reieluukaela luutiheduse väärtuste puhul peale 3 aastat ravipausi (mõlemad $p < 0,001$).

Tõendus luumurru esinemise tulemusnäitaja osas:

Miller et al. 1997 uuringus oli ainukesena kasutatud ravimina **tsükliilist etidronaati**. Uuring kaasas 193 patsienti, kes randomiseeriti rühmadesse etidronaadi ravi kestvuse järgi 2-, 4-, 5- ja 7-aasta rühma ning kõiki patsiente jälgiti 7 aastat. Uuringus täheldati, et murru esinemissagedus 6. ja 7. aastal oli suurem patsientidel, kes olid kasutanud ravimit 2 aastat (238 juhtumit 1000 patsient-aasta kohta) võrreldes patsientidega, kes olid kasutanud ravimit 7 aastat (12 juhtumit 1000 patsient-aasta kohta), viidates madalamale murru esinemisele pikema ravi puhul.

Alendronate Phase III uuringu jätkuuuringud Torino et al. 2000 ja Bone et al. 2004 ei näidanud 2 ja 5 aastase jälgimisperioodi jooksul lüliskeha ja mitte-lüliskehamurdude andmete kombineerimisel rohkemate murde esinemist naistel, kes olid lõpetanud **alendronaadi** tarvitamise peale 5 aastat. Iga-aastane pikkuse lühenemise kiirus jäi samuti muutumatuks 5 aastase jälgimisperioodi jooksul.

FLEX jätkuuuring Black et al. 2006 näitas, et peale 5 aastast **alendronaadi** kasutamist ei täheldatud osteoporootiliste murdude esinemise suurenemist 5 aastase jälgimisperioodi jooksul peale ravi lõpetamist. Kuid täheldati veidi vähenenud riski kliiniliseks

	lülakehamurruks patsientidel, kes jätkasid alendronaati võrreldes nendega, kes ei jätkanud peale 5 aastat (risk ratio (RR) = 0,45, 95% CI 0,24–0,85). Kaks raportit HORIZON jätkuuringutest näitasid, et zolendronaadi ravi lõpetamine peale 3 ja 6 aastat ei toonud kaasa erinevust osteoporoosiliste murdude esinemissageduses 3 aastase jälgimisperioodi jooksul peale lõpetamist, väljaarvatud üksikute morfomeetriliste lülakehamurdude esinemises, kus raviga jätkanud patsientide grupis esines neid murde vähem (OR 0,51, 95% CI 0,25–0,95). Kaasatud artiklitest nelja uuringu (Miller et al. 1997, Tonino et al. 2000, Black et al. 2006, Black et al 2012) andmete põhjal teostati metaanalüüs lülakehamurdude riski osas, kaasates ka andmed morfoloogilistest murdudest. Metaanalüüsi tulemuseks oli OR 2,04 (95% CI 1,39–2,99, $I^2 = 0$) ehk tõenäoliselt esineb seos ravi lõpetamise ja lülakehamurru tekke vahel. Süsteemaatilises ülevaates kaasati ka 4 retrospektiivset kohortuuringut, mille andmetes esines tulemusnäitajana murdude esinemine (nii lülakeha-, kui ka mitte-lülakehamurrud) peale bisfosfonaatide lõpetamist või ravipausi. Curtis et al. 2008 uuringus analüüsiti 9063 bisfosfonaate kasutava naise meditsiinilisi andmeid ning naistel, kellel viimase 2 aasta jooksul oli minimaalne ravimite väljaostmine (minimum medication possession rate ehk MPR) >66% täheldati peale 2 aastat ravipausi puusa piirkonna murdude suurenenud esinemissagedust (ravipausi teinud patsientidel 8,43 murdu võrreldes raviga jätkanud patsientidel 4,67 murdu per 1000 patsient-aasta kohta, $p = 0.016$). Murru suurenenud esinemissagedust ei esinenud naistel, kellel MPR $\geq 80\%$ viimase 2 aasta jooksul või kui bisfosfonaatide kasutamisel MPR $\geq 66\%$ kestis vähemalt 3 aastat enne ravipausi. Curtis et al. 2020 uuringus, mis hõlmas 81427 naist USA Medicare programmist, naiste seas, kelle kumulatiivne ravisoostumus oli vähemalt 80% viimase 3 aasta jooksul ning kes olid lõpetanud alendronaadi võtmise 3-4 aastaks (73% kasutajates), oli kõrgem risk kliinilise lülakehamurru (adjusted hazard ratio (aHR): 1,22, 95% CI 1,08 - 1,37), puusa piirkonna murru (aHR 1,27, 95% CI 1,12 - 1,44) ja õlavarreluumurru (aHR 1,34, 95% CI 1,07 - 1,66) esinemiseks võrreldes nendega, kes jätkasid ravi. Samas risedronaadi lõpetajatel oli veelgi suurem risk kliinilise lülakehamurru (aHR 1,59, 95% CI 1,09 - 2,33) ja puusapiirkonna murru (aHR 1,54, 95% CI 1,06 - 2,26) tekkeks ravipausi ajal. Lisaks Mignot et al. 2017 retrospektiivne kohortuuring näitas, et peale 3 aastat intravenooset bisfosfonaati või 5 aastat suukaudset ravi ravipausi tegemine tõstab kliinilise murru tekke riski (HR 1,40, 95% CI 1,12 - 1,60) võrreldes ravi jätkamisega jälgimisperioodil 6-36 kuud. Vastupidiselt eelmistele täheldustele, Adams et al. 2018 suur retrospektiivne kohortuuring näitas väiksemat osteoporoosiliste murdude esinemist vähemalt 12 kuulise ravipausi ajal (osteoporoosiline haprusmurd HR 0,92, CI 0,84 - 0,99; lülakehamurd HR 0,83, CI 0,74 - 0,95) bisfosfonaatravi kasutajatel, kellel on ravisoostumus vähemalt 50% võrreldes ravimi pidevate tarvitajatega (kellel samuti soostumus >50%) ilma ravipausideta. Lisaks oli ravipausi gruppi kuulunud naistel väiksem tõenäosus saada	
--	--	--

	atüüpiline reieluumurd (3 murdu või 0,03%) võrreldes regulaarse ja ebaregulaarse (ehk soostumis <50%) kasutamisega (44 murdu või 0,15%). Lisaks sisestati ka tõendust seoses denosumabi ja teriparatiidi kasutamisega. Selleks kaasati 2 retrospektiivset kohortuuringut(2)(3) ja üks randomiseeritud kontrollitud uuring(4). Tulemusnäitajana kasutati kas luumurru teket või luutiheduse muutust. Tõenduse aste oli kohortuuringute puhul madal seoses uuringu kavandiga ning randomiseeritud kontrollitud uuringu puhul mõõdukas, tõenduse astet langetati väikese valimi tõttu. Cummings et al 2018 retrospektiivses uuringus osales 1471 naist, kes olid lõpetanud denosumab või platseebo ravi FREEDOM randomiseeritud kohortuuringu või FREEDOM randomiseeritud kohortuuringu pikenduse (Extension) ajal ning keda jälgiti vähemalt 7 kuud peale viimast denosumabi või platseebo doosi, neist 1001 naist tarvitasid denosumabi ja 470 naist platseebot. Uuringuga leiti, et ravi ajal oli lülilmurdude juhte 100 patsient-aasta kohta denosumabi saavas grupis vähem võrreldes platseebo grupiga (denosumab 1,2 95% CI 0,9-1,6 ja platseebo 7,1 95% CI 5,2-8,7). Peale ravi lõpetamist denosumabiga, suurenes lülilmurru juhtude arv sarnasele tasemele platseeboga (denosumabi lõpetamise järgselt 7,1 95% CI 5,2-9,0 vs platseebo ravi ajal 7,0 95% CI 5,2-8,7 vs platseebo lõpetamise järgselt 8,5 95% CI 5,5-11,5). Tutaworn et al. 2023 retrospektiivne kohortuuring (osalejaid 121, neist 112 naist ja keskmine vanus 71,2 ± 8,1) uuris denosumab ravi lõpetamise järel luutiheduse absoluutset muutust (g/cm²) 1 aasta peale ravipausi, ravi risedronaadiga, ravi alendronaadiga või ravi zolendronaadiga. Uuringus täheldati lülisamba luutiheduse oluline langus ravipausil olevas grupis -0,041, 95% CI -0,062--0,021. Risedronaati saanud patsientide lülisamba luutihedus samuti langes märgatavalt -0,035, 95% CI -0,052- -0,017. Patsientidel, kes said ravi alendronaadiga või zolendronaadiga, esines 1 aasta peale denosumab ravi lõpetamist väiksem lülisamba luutiheduse muutus võrreldes ravipausil olnud grupiga (alendronaadiga -0,005, 95% CI -0,020-0,009 (p=0,015) ja zolendronaadiga -0,009, 95% CI -0,025-0,008 (p=0,037)). Leder et al. 2015 juhuslikustatud kontrolluuringus DATA Switch jälgiti eelenvast DATA uuringust patsiente (69 osalejat), kelle ravi oli vastavalt kas teriparatiidilt vahetatud denosumabi vastu, denosumabilt teriparatiidi vastu või teriparatiidi ja denosumabi kaksikravi vahetatud denosumabi üksikravi vastu. Ravi kestis peale ravimi vahetamist 24 kuud ning võrreldi luutiheduse muutust protsentides. Leiti, et lülisamba luutihedus kasvas esimese 24 kuu jooksul esmase ravimiga kõigil gruppidel võrreldes ravi eelse luutihedusega (teriparatiid>denosumab 18,3%, 95% CI 14,9-21,8 vs denosumab>teriparatiid 14,0%, 95% CI 10,9-17,2 vs kombinatsioon>denosumab 16,0%, 95% CI 14,0-18,0). Patsientidel, kes vahetasid teriparatiidi denosumaabi vastu, jätkus lülisamba tiheduse kasv keskmiselt 18,3±8,5%. Patsientidel, kes vahetasid teriparatiidi ja denosumabi kombinatsioonravi	
--	--	--

	denosumabi monoterapiaks, oli keskmine luutiheduse tõus $16,0 \pm 4,1\%$. Samas patsientidel, kes vahetasid denosumabi teriparatiidi vastu, lülisamba luutihedus esimese 6 kuu jooksul langes, millele järgnes luutiheduse tõus $14,0 \pm 6,7\%$. Lülisamba luutihedus tõusis peale ravi muutmist kõige rohkem teriparatiid>denosumab grupis ($8,6 \pm 5,0$) võrreldes denosumab>teriparatiid grupi ($4,8 \pm 5,6$, gruppide vaheline $P=0,0203$) või kombinatsioon>denosumab grupiga ($3,4 \pm 3,5$, gruppide vaheline $P=0,0005$). Nagu lülisamba puhul, esines ka puusa (total hip) luutiheduse langus esimene aasta peale denosumabi vahetamist teriparatiidi vastu, mis küll pöördus kasvule 36 ja 48 kuu vahel. Lisaks esines denosumabi teriparatiidi vastu vahetanud patsientide rühmas radiuse luutiheduse langus 48 kuu jooksul keskmiselt $-1,8 \pm 5,9\%$.	
--	---	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
- o Suur - o Mõõdukas - o Väike - o Tühine - o Varieerub - o Ei oska öelda	Sisestatud süstemaatilisse uuringusse kaasatud uuringutes ei raporteeritud ulatuslikult ravipauside ajal täheldatud kõrvaltoimeid. Vaid 6 uuringut 19st käsitles kvantitatiivselt erinevaid soovimatu mõjusid nagu näiteks gastrointestinaalsed probleemid (kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, ösofagiaalsed kaasuvad sümptomid või kaksteistsõrmiksoole haavandid), hüpertensioon, tõusnud seerumi kreatiniini tase, hospitaliseerimine või surm. Miller et al uuringus leiti, et etidronaadi ravipaus peale 2 või 5 aastat ravi ei vähendanud ega muutnud gastrointestinaalsete kõrvaltoimete raporteerimist patsientide poolt võrreldes nendega, kes jätkasid ravi 4 või 7 aastat. Watts et al artiklis toodi välja, et risedronaadi lõpetamine peale 3 aastast kasutamist ei põhjustanud erisusi hematoloogilistes, neeru-, maksafunktsioonis ega ka kliinilise keemia analüüsis võrreldes ravi jätkamisega. Toetudes Ensrud et al artiklile, alendronaadi lõpetamine peale 5 aastat kasutamist ei vähendanud ega modifitseerinud gastrointestinaalsete, üldiste kõrvaltoimete ega hospitaliseerimiste raporteerimist. Lisaks Alendronate Phase III uuringu põhjal ei muutunud surmade arv ravimipausi/ravi lõpetamise korral võrreldes ravi jätkamisega. HORIZON-PFT jätkuuringute artiklites seoses zolendronaadi raviga ei esinenud efekti seerumi kreatiniinile $>0,5$ mg/dl ($0,65\%$ vs $2,95\%$, $p = 0,002$) ega arütmiale ($4,2\%$ vs $14,1\%$, $p = 0,022$), kuid ravimi lõpetanute seas esines hüpertensiooni rohkem võrreldes ravimi jätkajatega ($15,1\%$ vs. $7,8\%$). Cummings et al. 2018 uuringus leiti, et peale ravi lõpetamist denosumabiga, suurenes lülumurru juhtude arv sarnasele tasemele platseeboga (denosumabi lõpetamise järgselt $7,1$ 95% CI $5,2-9,0$ vs platseebo ravi ajal $7,0$ 95% CI $5,2-8,7$ vs platseebo lõpetamise järgselt $8,5$ 95% CI $5,5-11,5$).	

	Leder et al. 2015 uuringu patsientidel, kes vahetasid denosumabi teriparatiidi vastu, lülisamba luutihedus esimese 6 kuu jooksul langes, millele järgnes luutiheduse tõus $14,0 \pm 6,7\%$. Nagu lülisamba puhul, esines ka puusa (total hip) luutiheduse langus esimese aasta peale denosumabi vahetamist teriparatiidi vastu, mis küll pöördus kasvule 36 ja 48 kuu vahel. Lisaks esines denosumabi teriparatiidi vastu vahetanud patsientide rühmas radiuse luutiheduse langus 48 kuu jooksul keskmiselt $-1,8 \pm 5,9\%$.	
--	---	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
- o Väga madal - o madal - o Mõõdukas - o väga - o kaasatud uuringud puuduvad	Kliinilisele küsimusele vastamiseks kaasati üks süstemaatiline ülevaade, mis sisaldas nii juhuslikustatud kontrollitud uuringuid kui ka kohortuuringuid ning kus tulemusnäitajana kasutati luutiheduse väärtust (BMD - oluline tulemusnäitaja) ja luumurru teket (kriitiline tulemusnäitaja). Kaasatud süstemaatilise ülevaate tõendatuse aste oli mõõdukas, tõendatuse aste alanes potentsiaalselt esinenud nihke tõttu. Lisaks sisestati ka tõendust seoses denosumabi ja teriparatiidi kasutamisega. Selleks kaasati 2 retrospektiivset kohortuuringut ja üks randomiseeritud kontrollitud uuring., tulemusnäitajana kasutati luumurru teket või luutiheduse muutust. Tõenduse aste oli kohortuuringute puhul madal seoses uuringu kavandiga ning randomiseeritud kontrollitud uuringu puhul mõõdukas, tõenduse astet langetati väikese valimi tõttu.	

Väärtushinnangud

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

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
- o oluline ebakindlus või varieeruvus - o võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus - o oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub - o oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Eraldi süstemaatilist otsingut uuringute leidmiseks, mis käsitlevad kuivõrd inimesed peamiseid tulemeid/tulemusnäitajaid väärtustavad, ei tehtud. Süstemaatilise otsingu käigus väärtushinnanguid käsitlevaid uuringuid ei leitud.	

Mõjude tasakaal

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

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 - o Ei oska öelda	Kaasatud süstemaatilise ülevaate uuringute tulemused kohati erinevad. Üldiselt näitavad uuringud, et suukaudse bisfosfonaadi puhul (kõige rohkem uuritud alendronaati) võib kaaluda ravipausi peale 5 aastat kasutamist ja intravenoosse bisfosfonaadi puhul (zolendronaat) peale 3 aastat kasutamist, kuna pole kindel kõigile saadav kasu pikemaajast ravist ning pikemaajase ravi puhul on risk haruldasteks kõrvaltoimeteks suurem nagu lüüaluu osteonekroos ja atüüpiline reieluumurd. Samas näitavad uuringud, et sageli esineb siiski murde rohkem patsientide seas, kes on teinud ravipausi. Lisaks näitavad uuringud ka luutiheduse langust peale ravi lõpetamist, kuid on viiteid sellele, et see ei lange ravipausi ajal alla baasväärtust, mis patsiendil oli enne esimese ravi alustamist. Ravijuhendites soovatakse üldiselt madala kuni mõõduka riskiga patsientide puhul, kelle seisund on püsitud stabiilne, kaaluda ravipausi tegemist suukaudsete bisfosfonaatidega 5 aastat ja intravenoosse zolendronaadiga 3 aastat peale ravi. Kõrge riskiga patsientide puhul soovatakse kaaluda suukaudsete bisfosfonaatidega ravi kuni 10 aastat ja intravenoosse zolendronaadiga 6 aastat. Uuringud viitavad, et denosumabi puhul ravis pausi teha ei tohi, kuna suureneb risk kiireks luu hõrenemiseks ja lülisambamurdudeks mõne kuu jooksul peale ravimi lõpetamist. Denosumab ravi lõpetamisel peab jätkama mõne muu osteoporoosi ravimiga näiteks suukaudne alendronaat või intravenoossne zolendronaat, kuid kindlasti mitte teriparatiidiga, kuna see võib põhjustada esialgu luutiheduse langemise. Ravijuhendid soovivad samuti denosumab ravi lõpetamisel jätkata antiresorptiivse raviga ning vältida igasuguseid denosumab ravi manustamise hilinemisi. Teriparatiid ravi soovatakse juhendite järgi teha maksimaalselt 2 aastat, mille järgselt soovatakse jätkata muu osteoporoosi ravimiga näiteks bisfosfonaadi või denosumabiga.	

Vajaminevad ressursid

How large are the resource requirements (costs)?"

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

- o suur kulu - o Mõõdukas kulu - o mittearvestatav kulu ja sääst - o Mõõdukas sääst - o suur sääst - o Varieerub - o Ei oska öelda	Eraldi vajaminevate ressursside uuringuid ei otsitud ning kaasatud uuringutes ressursivajaduse teemat ei käsitletud.	
---	--	--

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
- o Väga madal - o madal - o Mõõdukas - o väga - o kaasatud uuringud puuduvad		

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
- o soosib võrdlust - o pigem soosib võrdlust - o ei soosi sekkumist ega võrdlust - o pigem soosib sekkumist - o soosib sekkumist - o Varieerub - o kaasatud uuringud puuduvad	Kulutõhusust käsitlevaid uuringuid ei leitud kasutatud otsinguga.	

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	Võrdsed võimalusi käsitlevaid uuringuid ei otsitud.	

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Vastuvõetavuse kohta uuringuid ei otsitud.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Teostatavuse kohta uuringuid ei otsitud.	

SOOVITUSED

16. Suure luumurruriskiga patsiendi ravis võite suukaudset bisfosfonaati kasutada viis aastat või intravenooset bisfosfonaati kolm aastat, misjärel hinnake uuesti murruriski.

Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste

17. Suure luumurruriskiga patsiendil võite pärast murruriski hindamist ravi jätkata suukaudse bisfosfonaadiga veel kuni viis aastat või intravenoosse bisfosfonaadiga kuni kolm aastat, kui on täidetud vähemalt üks järgnev tingimus

- FRAXi järgi on suur luumurrurisk,

- T-skoor alla -2,5,

- luumurd ravi ajal,

- glükokortikosteroidi kasutamine.

Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste

18. Bisfosfonaatravi saaval patsiendil, kellel ei ole täidetud raviga jätkamise tingimused, võite teha ravipausi 1–2 aastat, pärast mida hinnake uuesti murruriski ning kaaluge ravi taasalgustamist.

Praktiline soovitus

19. Denosumabravi saaval patsiendil ärge ravipausi tehke, sest see võib põhjustada kiire luutiheduse languse ja lülakehamurru tekke.

Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste

20. Kui denosumabravi saaval patsiendil on vaja ravi katkestada, konsulteerige edasise ravi osas osteoporoosiga tegeleva spetsialistiga.

Praktiline soovitus

21. Anaboolset ravi teriparatiidiga saaval patsiendil kasutage ravimit maksimaalselt kaks aastat, pärast mida jätkake ravi bisfosfonaadi või denosumabiga.

Praktiline soovitus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Lamarre M, Marcotte M, Laurin D et al. Discontinuation of bisphosphonates in seniors: a systematic review on health outcomes. Archives of Osteoporosis ; 2021.
2. Cummings S.R, Ferrari S., Eastell R. et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. Journal of Bone and Mineral Research; 2018.
3. Tutaworn T., Nieves J.W., Wang Z. et al. Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risedronate: a retrospective study. Osteoporosis International; 2023.
4. Leder B.Z., Tsai J.N., Uihlein A.V. et al. Denosumab and Teriparatide Transitions in Postmenopausal Osteoporosis (The DATA-Switch Study): a Randomised Controlled Trial. Lancet; 2015.