

10.11.2024

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Luutiheduse muutus, ravipaus vs ravi jätkamine, tsükliline etidronaat (follow-up: 2 aastat)

1 ¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Miller, et al 1997 uuring, 193 osalejat, keskmine vanus 70,4: postmenopausaalsel naistel, kes olid varasemalt saanud 2 või 5 aastat tsükliilist etidronaati, ei täheldatud erilist luutiheduse vähenemist peale 2 aastat jälgimist ravipaasil oleva ja ravi jätkava grupi vahel. 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 platseeboot 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 platseeboot versus $2,2 \pm 0,73$ (95% CI $0,77 - 3,63$) 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.	 Mõõdukas ^a	OLULINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	---------

Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat (follow-up: 2 aastat)

1 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Alendronate Phase III juhuslikustatud kontrolluuringu jätkuuringul Tonino et al. 2000 (osalejaid 350, keskmine vanus 63), 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.	⊕⊕⊕⊖ Mõõdukas ^a	OLULINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	-------------------------------	---------

Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat (follow-up: 5 aastat)

1 ³	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Bone et al. 2004 uuring, 247 osalejat, keskmine vanus 63: jälgiti patsiente 5 aastat ja võrreldi alendronaati 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.	 Mõõdukas ^a	OLULINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	---------

Luutiheduse muutus, ravipaus vs ravi jätkamine, aledronaat (follow-up: 5 aastat)

1 ⁴	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Black et al 2006 uuring, 1099 osalejat, keskmine vanus 73,2, FLEX uuringu jätkuuuring: uuriti patsiente, kes olid peale 5 aastat kestnud alendronaadi ravi ravipausil 3 või 5 aastat patsientidega, kes jätkasid 5 mg alendronaadi võtmisega veel 5 aastat. Jälgiti patsiente 8-10 aasta jooksul. Leiti, 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.	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^a	OLULINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	-------------------------------	---------

Luutiheduse muutus, ravipaus vs ravi jätkamine, zoledronaat (follow-up: 3 aastat)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ⁵	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Black, et al 2012. a uuring, 1233 osalejat, keskmine vanus 75,5: 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.	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^a	OLULINE

Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat (follow-up: 1 aastat)

1 ⁶	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Stock, et al. 1997. a kohortuuringus (188 osalejat, keskmine vanus 62,6) jagati naised juhuslikult erinevatesse gruppidesse aledronaadi dooside ja ravi kestvuse järgi ning nendel naistel, kes olid saanud 5 mg aledronaati 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 aledronaati kõrgemates doosides ja lühema aja vältel (20 mg või 40 mg päevas 1 aasta jooksul), ei täheldatud luutiheduse langust.	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	---------

Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat (follow-up: 3 aastat)

1 ⁷	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	McNabb et al 2013 kohortuuring, 406 osalejat, keskmine vanus 73,6: leiti, et aledronaadi 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.	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	---------

Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, ibandronaat (follow-up: 2 aastat)

1 ⁸	vaatlusuuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Naylor et al. 2018 uuringus (57 osalejat, keskmine vanus 66) võrreldi postmenopausaalseid osteoporootilisi naisi, kes kasutasid kas ibandronaati, aledronaati või risedronaati 3 aasta jooksul ning uuring näitas langust puusa luutiheduse väärtuses kõikides gruppides 2 aastat peale ravi lõpetamist (−1,6%, $p < 0,001$).	⊕○○○ Väga madal ^b	OLULINE
----------------	-----------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	---------------------------------	---------

Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, risedronaat (follow-up: 1 aastat)

1 ⁹	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	VERT-NA uuringu jätkuuringus Watts et al 2008 osales 759 inimest, keskmine vanus 71,8: uuriti 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).	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	---------

Luutiheduse muutus, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat (follow-up: keskmine 3.3 aastat)

1 ¹⁰	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Retrospektiivses kohortuuringus Xu et al. 2016 (208 osalejat, keskmine vanus 66,9) said patsiendid 2 aasta jooksul ravi kas aledronaadi 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 $p < 0,001$).	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
-----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	---------

Luumurd, ravipaus vs raviga jätkamine, tsükliiline etidronaat

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Miller et al. 1997 uuringus oli ainukesena kasutatud ravimina tsükliilist etidronaati. Uuring kaasas 193 patsienti (keskmine vanus 70,4), 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.	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^a	KRIITILINE

Luumurd, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat (follow-up: vahemik 2 aastat to 5 aastat)

2 ^{2,3}	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Alendronate Phase III uuringu jätkuuringud Torino et al. 2000 ja Bone et al. 2004 ei näidanud 2 ja 5 aastase jälgimisperioodi jooksul lülakeha ja mitte-lülakehamurdude andmete kombineerimisel rohkemate murde esinemist naistel, kes olid lõpetanud alendronaadi tarvitamise peale 5 aastat. Iga-aastane pikkuse lühendamise kiirus jäi samuti muutumatuks 5 aastase jälgimisperioodi jooksul.	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^a	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	-------------------------------	------------

Luumurd, ravipaus vs raviga jätkamine, aledronaat (follow-up: 5 aastat)

1 ⁴	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	FLEX jätkuuring Black et al. 2006 (1099 osalejat, keskmine vanus 73,2) näitas, et peale 5 aastast alendronaadi kasutamist ei täheldatud osteoporoosiliste 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).	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^a	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	-------------------------------	------------

Luumurd, ravipaus vs raviga jätkamine, zoledronaat (follow-up: 3 aastat)

2 ^{5,11}	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Kaks raportit HORIZON jätkuuringutest näitasid, et zoledronaadi ravi lõpetamine peale 3 ja 6 aastat ei toonud kaasa erinevust osteoporoosiliste murdude esinemissageduses 3 aastase jälgimisperioodi jooksul peale lõpetamist, väljaarvatud üksikute morfoomeetriliste lülakehamurdude esinemises, kus raviga jätkanud patsientide grupis esines neid murde vähem (OR 0,51, 95% CI 0,25–0,95).	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^a	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	-------------------------------	------------

Lülakehamurru risk (follow-up: vahemik 2 aastat to 5 aastat)

4 ^{1,2,4,5,12}	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Süstemaatilisse ülevaatesse kaasatud nelja uuringu (Miller et al. 1997 - etidronaat, Tonino et al. 2000 - aledronaat, Black et al. 2006 - aledronaat, Black et al 2012 - zoledronaat) 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.	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^a	KRIITILINE
-------------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	-------------------------------	------------

Luumurd, aledronaat (follow-up: vahemik 2 aastat to 5 aastat)

1 ¹³	vaatlusuringud	väike	väike	väike	väike	tugev seos	Curtis et al. 2008 uuringus analüüsiti 9063 bisfosfonaate kasutava naise (vanuses 60-78) 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 esinemissagedus (ravipausi teinud patsientidel 8,43 murdu võrreldes raviga jätkanud patsientidel 4,67 murdu per 1000 patsient-aasta kohta, <i>p</i> = 0.016). Murru suurenenud esinemissagedust ei esinenud naistel, kellel MPR ≥ 80% viimase 2 aasta jooksul või kui bisfosfonaatide kasutamisel MPR ≥ 66% kestis vähemalt 3 aastat enne ravipausi.	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	----------------	-------	-------	-------	-------	------------	--	------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Luumurd, ravipaus vs ravi jätkamine, bisfosfonaat (follow-up: vahemik 3 aastat to 4 aastat)

1 ¹⁴	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Curtis et al. 2020 retrospektiivses kohortuuring 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 lüliskehamurru (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 lüliskehamurru (aHR 1,59, 95% CI 1,09 - 2,33) ja puusapiirkonna murru (aHR 1,54, 95% CI 1,06 - 2,26) tekkeks ravipausi ajal.	 Madal	KRIITILINE
-----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	--	------------

Luumurd, ravipaus vs ravi jätkamine, bisfosfonaat (follow-up: vahemik 6 kuud to 36 kuud)

1 ¹⁵	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Lisaks Mignot et al. 2017 retrospektiivne kohortuuring (183 osalejat, keskmine vanus 66,5) näitas, et peale 3 aastat intravenooset bisfosfonaati või 5 aastat suukaudset ravi tõstab ravipausi tegemine kliinilise murru tekke riski (HR 1,40, 95% CI 1,12 - 1,60) võrreldes ravi jätkamisega jälgimisperioodil 6-36 kuud. Vastupidiselt eelmistele täheldustele	 Madal	KRIITILINE
-----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	------------

Luumurd, ravipaus vs ravi jätkamine, bisfosfonaat (follow-up: keskmine 4 aastat)

1 ¹⁶	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	tugev seos	Adams et al. 2018 suur retrospektiivne kohortuuring (osalejaid 39,502, keskmine vanus 70,4) näitas väiksemat osteoporootiliste murdude esinemist vähemalt 12 kuulise ravipausi ajal (osteoporootiline haprasmurd HR 0,92, CI 0,84 - 0,99; lüliskehamurd 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%).	 Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	------------	--	---	------------

Luumurd (lülismurd), 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))

1 ¹⁷	juhuslikustatud uuringud	suur	väike	väike	väike	puudub	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 lülismurdude juhte 100 patsient-aasta kohta denosumabi saavas grupis vähem võrreldes platseebo grupiga (denosumab IR (incidence rate e haigestuskordaja e uued juhud mingi ajaperioodi jooksul 100 inimaasta kohta) = 1,2 95% CI 0,9-1,6 ja platseebo 7,1 95% CI 5,2-8,7 100 inimaasta kohta). Peale ravi lõpetamist denosumabiga, suurenes lülismurru juhtude arv samasele tasemele platseeboga (denosumabi lõpetamise järgselt IR = 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 5,5-11,5 100 inimaasta kohta).	 Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	------	-------	-------	-------	--------	---	---	------------

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)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ¹⁸	vaatlusuurinud	väike	väike	väike	väike	puudub	Tutaworn et al. 2023 retrospektiivne kohortuurinud (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 risendronaadiga, 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)).	⊕⊕○○ Madal	OLULINE

Luutiheduse muutus %, teriparatiid>denosumab vs denosumab>teriparatiid vs teriparatiid+denosumab>denosumab (follow-up 24 kuud)

1 ¹⁹	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Leder et al. 2015 juhuslikustatud kontrolluurinud 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 monoteraapiaks, oli keskmine luutiheduse tõus 16,0±4,1%. Samas patsientidel, kes vahetasid denosumabi teriparatiidi vastu, lülisamba luutihedus esimese 6 kuu jooksul langes, millele järgnes luutiheduse tõus 14,0%±6,7%. Lülisamba luutihedus tõusis peale ravi muutmist kõige rohkem teriparatiid>denosumab grupis (8,6%±5,0) võrreldes denosumab>teriparatiid grupi (4,8%±5,6, gruppide vaheline P=0,0203) või kombinatsioon>denosumab grupiga (3,4%±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%±5,9%.	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^b	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	-------------------------------	---------

CI: confidence interval

Selgitused

- a. Nihke riski tõstsid üsna väike valim, vähene info pimendamise ja randomiseerimise kohta, kõrge väljakukkumine uuringutest ja kohati puudulik võrdlusgrupp.
- b. Väike valim
- c. Algne FREEDOM uuring ei olnud disainitud off-treatment perioodil inimeste jälgimiseks (ei olnud algse uuringu eesmärk), mistõttu olid erinevad meetoodilised puudused (inimesi ei uuritud piisavalt süsteemselt). Teisel rühmal - FREEDOM Extension - ei olnud kontrollrühma.

Viited

- Miller PD, Watts NB,Licata AA,et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment.Am J Med; 1997.
- Tonino RP, Meunier PJ,Emkey R,et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women.J Clin Endocrinol Metab; 2000.
- Bone HG, Hosking D,Devogelaer JP,et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women.N Engl J Med; 2004.
- Black DM, Schwartz AV,Ensrud KE,et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial.Jama ; 2006.

- 5.Black DM, Reid IR,Boonen S,et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).J Bone Miner Res; 2012.
- 6.Stock JL, Bell NH,Chesnut CH 3rd,et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women.Am J Med ; 1997.
- 7.McNabb BL, Vittinghoff E,Schwartz AV,et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate.J Bone Miner Res; 2013.
- 8.Naylor KE, Bradburn M,Paggiosi MA,et al. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density.Osteoporos Int; 2018.
- 9.Watts NB, Chines A,Olszynski WP,et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate.Osteoporos Int; 2008.
- 10.Xu LH, Adams-Huet B,Poindexter JR,Maalouf NM. Determinants of change in bone mineral density and fracture risk during bisphosphonate holiday.Osteoporos Int; 2016.
- 11.Black DM, Reid IR,Cauley JA,et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZONPivotal Fracture Trial (PFT).J Bone Miner Res; 2015.
- 12.Lamarre M, Marcotte M,Laurin D et al. Discontinuation of bisphosphonates in seniors: a systematic review on health outcomes.Archives of Osteoporosis ; 2021.
- 13.Curtis JR, Westfall AO,Cheng H,et al. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday.Osteoporos Int ; 2008.
- 14.Curtis JR, Saag KG,Arora T,et al. Duration of Bisphosphonate drug holidays and associated fracture risk.Med Care ; 2020.
- 15.Mignot MA, Taisne N,Legroux I,et al. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk.Osteoporos Int; 2017.
- 16.Adams AL, Adams JL,Raebel MA,et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: a population-based cohort study. J Bone Miner Res; 2018.
- 17.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.
- 18.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.
- 19.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.