

Autor(id): Jekaterina Konstantinova

Küsimus: Kas osteoporoosi diagnoosiga postmenopausaalsetel naistel ja vanemaealistel meestel teha ravi efektiivsuse hindamise uuringut iga kahe aasta järel või muu intervalliga?

10.11.2024

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

BMD-i muutuste seos luumurriskiga vähenedes ibandronaadi näitel (follow-up: 3 aastat)

2 ^{1,2,3}	juhuslikustatud uuringud	suur ^{a,b}	väike	suur ^{c,d,e}	suur ^f	puudub	See on ülevaatev artikkel, kus uuriti andmeid kahest topeltpimendatud platseebo kontrollitud randomiseeritud uuringust. Esimeses uuringus (BONE) naised postmenopausis said raviks p.o. ibandronaati 2,5mg päevas ja 20mg ülepäeviti 12 annusena iga 3 kuu järel. Teises uuringus postmenopausaalsed naised said raviks i.v. ibandronaati 0,5 või 1mg iga 3 kuu tagant. Uuringusse kaasati naised vanuses 55-80 aastatm kellel on üle 5 aasta menopausist möödas, kelle T skoor oli -2,0 kuni -0,5 vähemalt ühes nimmelülis L1-L4. BONE uuringus lisakriteeriumiks oli 1-4 lülisambamurru esinemine. Lisaks kõik uuritavad said igapäevaselt kaltsiumi (500mg) ja D-vitamiini (400 IU). Uuringu lõpus vaadati patsientide arvu, kellel trekkisid uued lülisambamurrud 3 aasta pärast. Teised raviefektiivsuse mõõdikud olid muutused BMD-s ja BTM-s. BONE uuringus 1419 patsienti said ravi ning 706 patsienti said platseebot. Teises uuringus 1911 patsinti said ravi ja 949 platseebot. Kahe uuringu BMD- i keskmised algväärtused olid sarnased (T-skoor -2,8 lülisamba nimmepiirkonnas ja -1,7 kuni -1,9 kogu reieluu piirkonnas). Selleks, et teha kindlaks, kas lülisamba- ja reieluupiirkonna BMDi muutused algasemest (protsentides) pärast 1-, 2- ja 3-aastast ravi olid märkimisväärselt seotud lülisambamurdude riski vähenemisega 3. aastal, kasutati logistilist regressioonimudelit. BDM-i testimisi tehti igal aastal. Platseebo rühmas testimisi ei tehtud. Uuringus tulnud välja, et madalamad luumurdude esinemissagedused olid seotud suurema keskmise BMD-i suurenemisega ibandronaati saanud patsientidel. Luumurdude esinemissagedus oli märgatavalt madalam (4%) neil, kellel reieluukaela BMD-i tõus algasemest oli keskmiselt 4% või rohkem võrreldes nendega, kelle keskmine BMD oli algasemega sama või väiksem. Neil keskmine luumurdude sagedus oli 11-12%. Seos on leitud ka lülisamba BMDi suurenemisel ja vähenenud murruriski vahel. kuid see ei olnud nii märkimisväärne. Esimeses uuringus muutused (%) algasemest reieluu BMD-s 1. ja 2. aastal olid märkimisväärselt seotud lülisambamurdude riski vähenemisega. Teises uuringus olid muutused 1., 2. ja 3. aastal märkimisväärselt seotud luumurdude riski vähenemisega.	 Väga madal ^{a,b,c,d,e,f}	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	---------------------	-------	-----------------------	-------------------	--------	--	--	------------

BMD-i muutused osteoporoosi ravi ajal

25 ^{4,5,6,7,8,9,g}	vaatlusuuringud	suur ^{d,e,h}	suur ⁱ	väga suur ^{j,k,l}	väga suur ^j	puudub	2019a <i>International Society of Clinical Densitometry</i> on teinud ülevaatva artikli. Selle jaoks otsitud uuringuid andmebasidest. Antud ülevaatesse kaasatud 472 uuringut. Nendest 44-s uuringus sihtühmas olnud ainult mehed, 280-s postmenopausaalsed naised ja 52-s uuringus mehed ja naised. Ülevaade käigus sooviti leida vastused neljale järgnevale küsimusele: 1. Kas korduval BMD mõõtmine on vajalik, et otsustada rvaialustamise vajalikkust ravimita patsientidel. 2. Millal teha BMD järelkontroll osteoporoosi ravi saavatel patsientidel? 3. Kas korduva BMD testimisega saab tuvastada ravile mittealluvaid patsiente? 4. Kas on vajalik korduv BMD tetstimine osteoporoosi ravi lõpetanutel patsientidel? Teisele küsimustele vastamiseks tehtud kokkuvõtvav tabel, kus on näidatud raporteeritud kliinilistes uuringutes välja toodud BDM-i muutused 1-3 aasta jooksul erinevate heakskiidetud osteoporoosi ravimite kasutamise ajal. Suurim BDM suurenemine oli täheldatud nimmelülides ning enamasti anaboolse osteoporoosi raviga ning muutused olid nähtavad juba 6-12. kuul pärast ravi alustamist. Antiresorptiivsed ravimid nagu bisfosfonaadid ja denosumab võivad suurendada BMD 12. kuul, enamasti nimmelülides. Muutused reieluukaela BMD-s on tagasihoidlikumad.	 Väga madal ^{c,d,e,h,i,j,k,l}	OLULINE
-----------------------------	-----------------	-----------------------	-------------------	----------------------------	------------------------	--------	--	--	---------

BMD-i muutuse seos murruriskiga zolendronaadi näitel (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 ¹⁰	juhuslikustatud uuringud	suur ^m	väike	suur ^m	suur ^{m,p,q,r}	puudub	Prospektiivne randomiseeritud topeltpimendatud uuring. Uuritavateks 7736 postmenopausaalselt naist (vanuses 65-89). Kõigil naistel oli reieluukaera BMD T-skoor -2.5 või vähem, koos olemasoleva selgroomurruga või ilma, või T-skoor -1,5 või vähem, koos radioloogiliselt kinnitatud vähemalt kahe kerge lülisambamurruga või ühe mõõduka lülisambamurruga. Eelnev bisfosfonaatide kasutamine oli lubatud, aga pidi olema kindel pausi aeg. Patsiendid jagati juhuslikult kahte gruppi : need kes said i.v. zolendronaati (3875 patsienti) või platseebot (3861 patsienti) alguses, 12 kuu ja 24 kuu järel. Lülisamba röntgenogramme tehti ravi alguses, 12., 24. ja 36. kuul. DXA-t tehti ravi alguses, 6., 12., 24. ja 36. kuul. Lõpuks uuringus osales vähem inimesi, kuna need, kellel esinenud 12 kuuse perioodi jooksul luumurd, ei kaasatud järgnevatesse analüüsidesse, uuritavad loobusid uuringust või neid eemaldati teistel põhjustel. Uuritud seost 3 aastase muutuse BMD-is ja uute lülisambamurdude vahel zoledronaadiga ravitud rühmas. Patsientidel, kellel 3 aastane BDM vähenes võrreldes algtaasemega, oli uute lülisambamurdude esinemissagedus 7.5 %. Nendel patsientidel oli märgatavalt suurem risk (p<0,001) lülisamba murru tekeks kui patsientidel, kellel BMD suurenes. Patsientidel, kellel BMD suurenes 0 ja mediaani (0,032 g/cm2) vahel, uute lülisamba murdude tõenäosus oli 3,5% mis on 0,48 korda vähem, kui nendel kellel BMD vähenes (OR, 0.48; 95% CI, 0.29 to 0.78). Nendel patsientidel, kellel 3 aasta jooksul BMD suurenes ≥ mediaani, uute lülisambamurdude esinemissagedus oli 2,0%, mis on 0,27 korda vähem kui BMD langusega rühmas (OR, 0.27; 95% CI, 0.16 to 0.47).	 Väga madal ^{m,n,p,q,r}	KRIITILINE

Vähenenud BMD-i muutuse seos lülisamba murruriski vähenemisega alendronaadi näitel (follow-up: 2 aastat)

1 ¹¹	juhuslikustatud uuringud	suur ^m	väike	suur ^c	suur ^{m,p,q,s,t,u,v}	puudub	<i>Fracture Inter- vention Trial (FIT)</i> uuringus kaasati 11 USA kliinilist keskust. Kaasati kaks gruppi: 1. 2027 naist, kellel olnud lülisambamurd ning kellel madal reieluukaela BMD. 2. 4432 naist, kellel on madal reieluukaela BMD, kuid kellel veel pole olnud lülisambamurde. Need patsiendid pandi kokku ja jagati juhuslikult kahte gruppi: need, kes said alendronaati 5mg päevas 2 aasta jooksul ja seejärel 10mg ning need, kes said platseebot . Lisaks said naised täiendavalt 500mg kaltsiumi ja 250 IU D3-vitamiini. Patsiendid olid kaasatud, kui kasutasid vähemalt 70% tablettidest. Lülisamba ja reieluu BMD mõõdeti uuringu alguses ning igal järgneval aastal. Murdude tuvastamiseks tehti lateraalsed röntgen pildid alguses ja jälgimise lõpus (1.- grupi puhul 3 aasta möödudes, 2.- grupi puhul 4 aasta möödudes). Tulemustes jagati alendronaati saanud naised nelja gruppi: need, kes olid kaotanud rohkem kui 4% BMD, kes kaotasid 0-4%, kelle BMD oli tõusnud 0-4% ja need, kelle BMD tõusis üle 4%. Platseeborühma jagati sama põhimõttega. Seejärel analüüsiti lülisambamurru riski nendes gruppides. Analüüsimiseks tehtud ka teatud kohandamised, võttes arvesse vanust, suitsetamise staatust, kehakaalu, BMD algväärtust, enesehinnatud tervisliku seisundit. Lõpuks võrreldi igas neljas grupist patsientide lumurruriski vastavate platseebogruppidega. Tulemuseks saadi, et kõigis grupis alendronaati saanud patsientidel oli väiksem luumurrurisk võrreldes platseeborühmaga, väljaarvatud need kes kaotasid üle 4% BMD-i (vahe oli, aga mitte statistiliselt oluline). Aasta pärast alendronaati rühmas 19% kaotasid reieluukaela BMD-i ning 47% platseebo rühmas. Ravitud rühmas täheldatud 32% luumurruriski vähenemist võrreldes platseeborühmaga, mis ei ole statistiliselt oluline [OR=0.67 (0.42, 1.09)]. Vastavalt lülisamba BMD-i vähenes 10% alendronaadi rühmas ja 40% platseeborühmas ning lülisambamurrurisk vähenes 44% võrra [OR=0.52 (0.26, 1.04)] . Kahe aasta pärast võrreldud sama skeemi järgi ning tulemuseks reieluukaela BMD-i vähenemisel alendronaadi grupis võrreldes platseeboga vähenes murrurisk oluliselt 0.60 (0.36, 0.99) Vastav tulemus lülisamba BMD-ga oli risk vähenenud 45% võrra [OR=0.55 (0.25, 1.23)].	 Väga madal ^{a,p,q,s,t,u,v}	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------------------------------	--------	--	--	------------

CI: confidence interval

Selgitused

a. Tulemused raporteeritud valikuliselt.

- b. Ei ole väga selge, kas uuring on täiesti pimestatud.
- c. Tõendus ei hõlma otseselt tööühma poolt püstitatud küsimust.
- d. Ei olnud infot mis osteoporoosi tüübiga olid patsiendid.
- e. DXA-l võivad olla mõõtmisvead. Ei olnud kirjas, kas testid on teostatud sama aparaadiga või erinevatega.
- f. Tegurid, nagu KMI, suitsetamine, vanus võivad mõjutada BDM-i.
- g. 137 were randomized clinical trials, 45 post-hoc analyses, and 290 observational studies.
- h. Ei olnud näidatud mis konkreetsete uuringute põhjal tehtud järeldused, mis on nende uuringute ülesehitus.
- i. Sama ravi saanud patsientidel erinevates uuringutes tulemused märkimisväärselt erinesid.
- j. Sihtrühm väga lai. 44 uuringut oli tehtud ainult meestel (teadmata vanuses), 280 uuringut postmenopausaalsetel naistel ja 52 uuringut segapopulatsioonis, sh nii meestel ja naistel teadmata vanuses.
- k. Ülevaates prooviti leida vastust neljale küsimusele, seega ei ole teada mis konkreetseid uuringuid kasutati antud küsimuse vastamiseks.
- l. Ülevaates toodud välja muutused BMD-s 1, 2 ja 3 aastal pärast osteoporoosi raviga alustamist. Järeldused, kui tihti võiks mõõta BDM-i ravi monitooringuks on kaudsed.
- m. Kui tulemus oli ebaoluline, seda jäeti kokkuvõttest välja.
- n. Tegelikult uuring ei vasta tööühma küsimusele mis intervalliga jälgida patsiente. Tõendus on BMDi ja luumurdude esinemissageduse seose kohta.
- o. Lai usaldusvahemik.
- p. BMD-i muutus võib olla seotud halvast ravisoostumisega või vale ravi kasutamisega.
- q. Patsientide teatud seisundid, nagu kaasuvad haigused või malabsorptsioon, võisid mõjutada luutiheduse muutust.
- r. Varasembisfosfonaatide kasutamine võis mingil määral ikkagi mõjutada BMD-i väärtusi.
- s. Seosed ei ole statistiliselt olulised.
- t. Näitajad olid kohandatud, mis võis mõjutada tuelmusi.
- u. Uuringu patsiendid olid hästi jälgitud ja kontrollitud, seega tulemused võivad erineda üldpopulatsioonist.
- v. Uuring pidi kestma 4 aastat, kuid monitooriti ainult 2 aasta jooksul.

Viited

- 1.Chesnut CH III, Skag A,Christiansen C,Recker R,Stakkestad JA,Hoiseth A,Felsenberg D,Huss H,Gilbride J,Schimmer RC,Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis..J Bone Miner Res; 2004.
- 2.Delmas PD, Recker RR,Chesnut CH III,Skag A,Stakkestad JA,Emkey R,Gilbride J,Schimmer RC,Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study.Osteoporos Int ; 2004.
- 3.Recker R, Stakkestad JA,Chesnut CH III,Christiansen C,Skag A,Hoiseth A,Ettinger M,Mahoney P,Schimmer RC,Delmas PD. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmeno- pausal osteoporosis..Bone; 2004.
- 4.Liberman UA, Weiss SR,Bröll J,et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendro- nate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group.N Engl J Med; 1995.
- 5.Black DM, Cummings SR,Karpf DB,et al. Rando- mised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Inter- vention Trial Research Group.1996.
- 6.Reginster JY, et al. Efficacy and tolerability of once- monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study.Ann Rheum Dis; 2006.
- 7.Saag KG, Petersen J,Brandi ML,et al. Romosozu- mab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis.N Engl J Med; 2017.
- 8.Cummings SR, Martin JS,McClung MR,et al. Deno- sumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis.N Engl J Med ; 2009.
- 9.Cosman F, Crittenden DB,Adachi JD,et al. Romo- sozumab treatment in postmenopausal women with osteo- porosis.N Engl J Med; 2016.
- 10.Black DM, D Delmas P, Eastell R et al, . Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.N Engl J Med; 2007.

11. Chappard R. D., Palermo L., Ramsay P., Cummings S.R.. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int; 2005.