



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Cholekalcyferol, ryzedronian sodu
we wskazaniu: osteoporoza posterydowa –
profilaktyka**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.6.2019
(Aneks do raportu nr: OT.434.10.2016)

Data ukończenia: 6 lutego 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Osteoporoza posterydowa – profilaktyka	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	8
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	9
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	11
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	11
4. Źródła	12
5. Załączniki	13
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.10.2016, na podstawie którego zostały wydane Opinie Rady Przejrzystości nr 90/2016 oraz nr 91/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych, odpowiednio: colecalciferolum i risedronatum natricum, we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystykach produktów leczniczych, tj.: osteoporoza posterydowa – profilaktyka. Opracowanie to stanowi również aktualizację raportów nr AOTM-OT-434-38/2013 i AOTM-OT-434-8/2012, na podstawie których wydano Opinie Rady Przejrzystości odpowiednio: nr 362/2013 i nr 44/2012 w ww. sprawie.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 01.02.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/>);
- europejskie i/lub międzynarodowe:
 - The National Institute for Health and Care Excellence, NICE (<https://www.nice.org.uk/>);
 - SUMSearch 2 (<http://sumsearch.org/>);
 - UpToDate (<https://www.uptodate.com/>);
 - Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>);
 - DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/home/>).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono aktualizację zaleceń postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce z 2017 r. oraz 3 zagraniczne wytyczne następujących towarzystw naukowych: American College of Rheumatology, National Osteoporosis Guideline Group oraz Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases.

Odnalezione wytyczne zalecają wdrożenie profilaktyki zapobiegającej osteoporozie przy terapii glikokortykosterydami trwającej dłużej niż 3 miesiące. Wg amerykańskich rekomendacji ACR 2017 u wszystkich pacjentów, bez względu na ryzyko złamań, zaleca się stosowanie witaminy D oraz wapnia. U osób dorosłych z ryzykiem złamań umiarkowanym do wysokiego, należy rozważyć stosowanie bisfosfonianów doustnych. Wszyscy pacjenci stosujący bisfosfoniany powinni również stosować witaminę D i wapń. W I linii leczenia zalecany jest alendronian oraz ryzedronian. Należy zachować szczególną ostrożność stosując bisfosfoniany u kobiet w wieku rozrodczym, ze względu na ich nieznany wpływ na płód. W przypadku niestosowania się pacjentów do zaleceń lub problemów z wchłanianiem doustnych bisfosfonianów, rozważyć należy stosowanie postaci dożylnych. Po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami, kolejne linie leczenia obejmują teryparatyd, denosumab, raloksyfen.

Raloksyfen u kobiet w okresie pomenopauzalnym powinien być stosowany w wyjątkowych przypadkach, ze względu na udowodnione zwiększanie ryzyka śmierci z powodu udaru u kobiet w wieku pomenopauzalnym z chorobą niedokrwienną serca lub po poważnych incydentach sercowych oraz możliwość zwiększania ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej.

Tylko jedno wytyczne (ACR 2017) odnoszą się do populacji pediatrycznej (wiek 4 – 17 lat) i wskazują na stosowanie wapnia i witaminy D niezależnie od obecności złamań oraz bisfosfonianów w przypadku wystąpienia złamań osteoporotycznych.

Stosowanie witaminy D u wszystkich pacjentów, bez względu na ich wiek i szacowane ryzyko złamań poparte jest warunkowymi rekomendacjami, co może być związane z niedostateczną liczbą wysokiej jakości dowodów naukowych potwierdzających tę rekomendację. Natomiast suplementacja witaminy D oraz wapnia u pacjentów stosujących bisfosfoniany poparta jest dowodami naukowymi pochodzącymi z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych.

W przypadku bisfosfonianów poziom zaleceń jest zróżnicowany – w zależności od wieku chorego oraz szacowanego ryzyka złamań waha się od zaleceń silnych (dla pacjentów z wysokim ryzykiem złamań) do warunkowych (dla pacjentów z umiarkowanym ryzykiem). Ryzedronian jako przedstawiciel bisfosfonianów wymieniany jest w jednym z odnalezionych wytycznych jako zalecany do stosowania w I linii leczenia – zalecenia te oparte są na opiniach ekspertów.

Większość wytycznych jako populację wymagającą profilaktyki przeciw osteoporozie posterydowej wskazuje dorosłych w wieku > 50-70 r.ż. i kobiety w okresie pomenopauzalnym, jednak zarówno rekomendacje ACR 2017, jak i NOGG 2017 uwzględniają również osoby młodsze.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej po 2016 r. (uzupełnienie do raportu OT.434.10.2016)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się, by u wszystkich chorych otrzymujących prednizon (lub równoważnik) przez okres dłuższy niż 3 miesiące w dawce dziennej większej niż 2,5 mg określano ryzyko złamań i wdrażano postępowanie prewencyjne lub leczenie. U chorych po 50. roku życia otrzymujących > 5 mg prednizonu (lub równoważnika) dziennie przez dłużej niż 3 miesiące, u których występują czynniki ryzyka złamań, należy rozważyć prewencyjne podawanie bisfosfonianu, a u osób po 65. roku życia, otrzymujących 7,5 mg/dz. (lub więcej), nawet bez obecności innych czynników ryzyka złamań, takie postępowanie powinno być wdrażane obligatoryjnie. (siła zaleceń: 8,8). Bisfosfoniany to najczęściej stosowane leki antyresorpcyjne z najlepiej udowodnionym działaniem przeciwzłamaniowym w zakresie kręgosłupa, biodra i innych lokalizacji pozakręgowych. Skuteczność terapii bisfosfonianami zależy od wcześniejszego uzyskania i utrzymania normalizacji stężenia 25(OH) D w osoczu i bilansu wapniowo-fosforanowego (siła zaleceń: 8,1 pkt) Istotną rolę w profilaktyce i leczeniu osteoporozy odgrywa optymalna podaż (w diecie lub za pomocą suplementów) wapnia, (ok. 1200 mg/dzień), białka (1,2 g/kg masy ciała/dzień), potasu (ok.3500 mg/dzień) i magnezu (> 300 mg/dzień). Ważnym elementem profilaktyki i leczenia osteoporozy jest odpowiednia podaż witaminy D (min. 800 IU/dzień), a skuteczność farmakoterapii zależy od optymalnego poziomu 25(OH) D w osoczu oraz wyrównania gospodarki wapniowo-fosforanowej (siła zaleceń: 9). W prewencji i leczeniu standardowym osteoporozy zaleca się stosowanie wapnia (Ca) i witaminy D w ilości co najmniej 1200 mg/dobę (Ca) i 800 j.m./dobę (witamina D), ponieważ udokumentowano, że w tej dawce zmniejsza ryzyko złamania u kobiet po menopauzie i obu płci po 65. roku życia. <p><i>Wytyczne powstały w oparciu o przegląd bazy MEDLINE oraz Cochrane dokonany przez ekspertów klinicystów, którzy następnie oceniali odnalezione rekomendacje w skali 1-10 (10-najsilniejsze), pod kątem siły odnalezionych zaleceń dla populacji Polski.</i></p> <p>Leki stosowane w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami:</p> <ul style="list-style-type: none"> o alendronian, 70 mg, doustnie 1x na tydzień o ryzedronian, 35 mg, doustnie 1x na tydzień o zoledronian, roztwór do infuzji 5 mg/100 ml, dożylnie 1x na rok o teryparatyd, roztwór do wstrzykiwań, 2 µg/80 µl, wstrzykiwacz 3 ml, podskórnie 1x na dobę <p><i>Nie podano siły zaleceń dla ww. leków oraz schematów ich stosowania.</i></p>
<p>ACR 2017 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami*</p> <p>Rekomendacje dotyczące wstępnej profilaktyki dla kobiet niemogących zająć w ciążę oraz mężczyzn rozpoczynających długoterminową terapię GKS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bez względu na ryzyko złamania, wszyscy pacjenci powinni otrzymywać wapń (1000 - 1200 mg/dzień) oraz witaminę D (600-800 IU/dzień, poziom w surowicy ≥ 20 ng/ml). Zaleca się także zredukować czynniki ryzyka i wprowadzić zmianę stylu życia. (rekomendacja warunkowa) Kobiety i mężczyźni ≥ 40 r.ż. z niskim ryzykiem złamań powinni otrzymać: <ul style="list-style-type: none"> ➢ wapń (1000-1200 mg/dzień) i witaminę D (600-800 IU/dziennie) zamiast terapii doustnymi bisfosfonianami, teryparatydem oraz denosumabem - <i>rekomendacja warunkowa</i>; zamiast terapii dożylnymi bisfosfonianami i raloksyfenem – <i>rekomendacja silna</i> Kobiety i mężczyźni ≥ 40 r.ż. od umiarkowanego do wysokiego ryzyka złamań powinni otrzymywać: <ul style="list-style-type: none"> ➢ doustne bisfosfoniany (<i>rekomendacja silna</i> – dla wysokiego ryzyka, <i>rekomendacja warunkowa</i> – dla umiarkowanego ryzyka), ➢ bisfosfoniany podawane dożylnie - w przypadku pacjentów, u których stosowanie doustnych bisfosfonianów nie jest właściwe (obecność przeciwwskazań, preferencje pacjenta, obawy dotyczące przestrzegania schematu przyjmowania leków doustnych) – <i>rekomendacja warunkowa</i> ➢ teryparatyd - o ile leczenie bisfosfonianami (podawanymi doustnie lub dożylnie) nie jest właściwe – <i>rekomendacja warunkowa</i> ➢ denosumab – gdy leczenie ww. lekami nie jest właściwe – <i>rekomendacja warunkowa</i> ➢ raloksyfen – u kobiet w okresie postmenopauzalnym tylko gdy terapia żadnym z ww. leków nie jest możliwa - <i>rekomendacja warunkowa</i>. Raloksyfen <u>zwiększa ryzyko śmierci</u> z powodu udaru u kobiet w wieku postmenopauzalnym z chorobą niedokrwinną serca lub po poważnych incydentach sercowych, może również zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej. Dorośli < 40 r.ż. z niskim ryzykiem złamań powinni otrzymać: <ul style="list-style-type: none"> ➢ wapń (1000-1200 mg/dzień) i witaminę D (600-800 IU/dziennie) zamiast terapii doustnymi bisfosfonianami, teryparatydem oraz denosumabem -<i>rekomendacja warunkowa</i>; zamiast terapii dożylnymi bisfosfonianami - <i>rekomendacja silna</i> Dorośli < 40 r.ż. z umiarkowanym do wysokiego ryzyka złamań powinni otrzymywać: <ul style="list-style-type: none"> ➢ doustne bisfosfoniany, wapń i witaminę D - <i>rekomendacja warunkowa</i> ➢ bisfosfoniany dożylnie – jeśli leczenie postacią doustną nie jest możliwe - <i>rekomendacja warunkowa</i> ➢ teryparatyd – jeśli leczenie doustnymi i dożylnymi bisfosfonianami nie jest możliwe - <i>rekomendacja</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p style="text-align: center;"><i>warunkowa</i></p> <p>➤ denosumab – jeśli leczenie ww. lekami nie jest możliwe - <i>rekomendacja warunkowa</i></p> <p>Rekomendacje dotyczące wstępnej profilaktyki dla populacji szczególnych rozpoczynających długoterminową terapię GKS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku rozrodczym z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem złamań, które nie planują zachodzić w ciążę podczas leczenia osteoporozy i stosują skuteczną antykoncepcję lub nie są aktywne seksualnie powinny stosować (<i>rekomendacje warunkowe</i>): <ul style="list-style-type: none"> ➤ doustne bisfosfoniary, wapń i witaminę D ➤ teryparatyd – jeśli terapia doustnymi bisfosfonianami nie jest możliwa ➤ dożylny bisfosfoniary, denosumab – tylko w przypadku kobiet o wysokim ryzyko złamań, brak danych o bezpieczeństwie ww. leków w ciąży, potencjalne ryzyko dla płodu • dorośli ≥ 30 r.ż. stosujący GKS w bardzo wysokich dawkach powinni stosować: <ul style="list-style-type: none"> ➤ doustne bisfosfoniary, wapń, witamina D - <i>rekomendacja warunkowa</i> ➤ jeśli terapia doustnymi bisfosfonianami nie jest możliwa patrz zalecenia dla dorosłych ≥ 40 r. ż. i < 40 r. ż. • dzieci w wieku 4-17 lat leczeni GKS przez ≥ 3 miesiące powinni stosować: <ul style="list-style-type: none"> ➤ wapń (1000 mg/dziennie), witamina D (600 IU/dziennie) – <i>rekomendacja warunkowa</i> • dzieci w wieku 4-17 lat ze złamaniem osteoporotycznym, które kontynuują terapię GKS** <ul style="list-style-type: none"> ➤ doustne bisfosfoniary (lub dożylny w przypadku przeciwwskazań do doustnych), wapń (1000 mg/dziennie) i witamina D (600 IU/dziennie) – <i>rekomendacja warunkowa</i> <p>Rekomendacje dotyczące kontynuacji profilaktyki osteoporozy posterydowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli ≥ 40 r.ż. kontynuujący terapię GKS, którzy doświadczyli złamania po ≥ 18 miesiącach terapii doustnymi bisfosfonianami lub mają istotny ubytek gęstości mineralnej kości (≥ 10% rocznie) powinni zastosować leczenie inną grupą leków (tereparatyd, denosumab, dożylny bisfosfoniary jeśli niepowodzenie leczenia może być związane ze złym wchłanianiem lub słabym stosowaniem się pacjenta do zaleceń) oraz witaminą D i wapniem – <i>rekomendacja warunkowa</i> • dorośli ≥ 40 r.ż., którzy ukończyli trwającą 5 lat doustną terapię bisfosfonianami i którzy kontynuują terapię GKS mając umiarkowane do wysokiego ryzyka złamań powinni kontynuować terapię doustnymi bisfosfonianami lub zmienić terapię na bisfosfoniary dożylny (w przypadku słabego stosowania się pacjenta do zaleceń lub problemów z wchłanianiem doustnej postaci leku) oraz stosować witaminę D i wapń – <i>rekomendacja warunkowa</i> • dorośli ≥ 40 r.ż., którzy stosują leki na osteoporozę oraz przyjmują wapń i witaminę D, którzy zakończyli terapię GKS i mają niskie ryzyko złamań powinni kontynuować stosowanie leków na osteoporozę i kontynuować przyjmowanie wapnia i witaminy D – <i>rekomendacja warunkowa</i> • dorośli ≥ 40 r.ż., którzy stosują leki na osteoporozę oraz przyjmują wapń i witaminę D, którzy zakończyli terapię GKS i mają umiarkowane do wysokiego ryzyko złamań powinni kontynuować stosowanie leków na osteoporozę – <i>rekomendacja silna dla pacjentów o wysokim ryzyku złamań i warunkowa dla pacjentów o umiarkowanym ryzyku złamań</i> <p><u>Sila dowodów:</u></p> <p><i>rekomendacja warunkowa – panel ekspertów uważa, że pożądane efekty wynikające z zastosowania się do zalecenia prawdopodobnie przewyższają niepożądane efekty, rekomendacje odnoszą się do większości pacjentów, jednak niektórzy mogą nie chcieć się do nich zastosować. W związku z tym, rekomendacje warunkowe zależą od preferencji lekarzy i pacjentów.</i></p> <p><i>rekomendacja silna – panel ekspertów był pewny, że pożądany efekt rekomendacji przewyższa działania niepożądane, więc rekomendowane działania mają zastosowanie do wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów.</i></p>
<p style="text-align: center;">NOGG 2017 (Wielka Brytania)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U kobiet i mężczyzn ≥ 70 r.ż., którzy doświadczyli złamania lub stosują wysokie dawki glikokortykosteroidów (≥7,5 mg/dzień prednizolonu) należy rozważyć profilaktyczną terapię przeciwko osteoporozie (poziom zaleceń C) • terapia ta powinna być rozpoczęta wraz z rozpoczęciem terapii glikokortykosteroidami u osób z wysokim ryzykiem złamania (poziom zaleceń C) • alendronian i ryzedronian są lekami zalecanymi w I linii leczenia, w przypadku istnienia przeciwwskazań do ich zastosowania, alternatywnymi opcjami terapeutycznymi są kwas zoledronowy oraz tereparatyd (poziom zaleceń C) • odpowiednie spożycie wapnia powinno być osiągnięte dietą, lub jeśli to niemożliwe suplementacją (poziom zaleceń C) • należy utrzymywać odpowiedni poziom witaminy D, stosując suplementację jeśli jest to niezbędne (poziom zaleceń C) • profilaktyka osteoporozy może być właściwa dla niektórych kobiet w okresie przed menopauzą oraz młodszych mężczyzn, szczególnie u osób z historią złamań lub stosujących wysokie dawki glikokortykosteroidów (poziom zaleceń C) • zalecana jest ostrożność w stosowaniu bisfosfonianów u kobiet w wieku rozrodczym (poziom zaleceń C)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Siła zaleceń:</u> <i>poziom A – dowody na poziomie Ia i Ib</i> <i>poziom B – dowody na poziomie IIa, IIb i III</i> <i>poziom C – dowody na poziomie IV</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u> <i>Ia – dowody z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych</i> <i>Ib – dowody z co najmniej 1 badania RCT</i> <i>IIa – dowody z co najmniej jednego poprawnie zaprojektowanego badania bez randomizacji</i> <i>IIb – dowody z co najmniej jednego poprawnie zaprojektowanego quasi-eksperymentalnego badania innego rodzaju</i> <i>III – dowody z poprawnie zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych, np. badanie porównawcze, badanie korelacyjne, badanie kliniczno-kontrolne</i> <i>IV – dowody na podstawie raportów lub opinii ekspertów i/lub doświadczenia ekspertów</i></p>
SIOMMMS 2016 (Włochy)	<p>Dawki glikokortykosteroidów pomiędzy 2,5 i 7,5 mg/dziennie prednizonu, związane są ze zwiększonym ryzykiem złamań. Większość wytycznych zaleca interwencję farmakologiczną przy dawkach powyżej 7,5 mg/dziennie prednizonu (lub ekwiwalentnych dawek innych substancji). Oprócz wielkości dziennej dawki, istotnym czynnikiem wpływającym na wzrost ryzyka złamań jest czas trwania terapii – ryzyko rośnie istotnie po 3 miesiącach stosowania GKS i maleje szybko po zakończeniu leczenia.</p> <p>Wytyczne zalecają zastosowanie farmakoterapii w profilaktyce osteoporozy posterydowej w przypadku kobiet pomenopauzalnych i mężczyzn ≥ 50 r.ż., którzy są lub mają zostać poddani steroidoterapii w dawce odpowiadającej ≥ 5 mg prednizonu przez ≥ 3 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • suplementacja 1000-2000 mg/dziennie wapnia oraz 500-800 IU/dzień witaminy D wykazała skuteczność w zmniejszaniu utraty masy kostnej spowodowanej glikokortykosteroidami – poziom dowodów Ib • wszyscy pacjenci stosujący bisfosfoniary powinni również stosować witaminę D i wapń – poziom A • należy rozważyć hormonalną terapię zastępczą u kobiet przed menopauzą z niedoborem estrogenu oraz u mężczyzn z hipogonadyzmem leczonych glikokortykosteroidami – poziom A • bisfosfoniary powinny być stosowane w I linii leczenia jako profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, terapię należy rozpocząć na początku terapii glikokortykosterydami – poziom A • alendronian, ryzedronian i zoledronian są najszerzej stosowanymi lekami w profilaktyce i leczeniu osteoporozy posterydowej u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn – poziom dowodów Ia • tereparatyd zaleca się jako I linię leczenia u pacjentów z osteoporozą posterydową, u których wystąpiło co najmniej 1 złamanie (profilaktyka wtórna), leczenie powinno trwać maksymalnie 24 miesiące (wg zaleceń AIFA – Italian Medicines Agency) • denosumab zalecany jest jako II linia profilaktyki pierwotnej i wtórnej (wg zaleceń AIFA) <p><u>Siła dowodów:</u> 1. przegląd systematyczny metaanaliz randomizowanych badań klinicznych 2. randomizowane badania kliniczne niespełniające kryteriów z pkt. 1 3. nierandomizowane badanie z grupą kontrolną lub badanie kohortowe</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> A- na podstawie dowodów z poziomu 1 lub 1+ oraz konsensusu ekspertów B- na podstawie dowodów z poziomu 2 lub 2+ oraz konsensusu ekspertów C- na podstawie dowodów z poziomu 3 oraz konsensusu ekspertów D- na podstawie jakiegokolwiek niższego niż ww. poziomu powodów wspartego przez konsensus ekspertów</p>

* w rekomendacjach przyjęto stosowanie prednizonu w dawce $\geq 2,5$ mg/dzień przez ≥ 3 miesiące

** prednizon w dawce $\geq 0,1$ mg/kg/dzień przez ≥ 3 miesiące

ACR –American College of Rheumatology; AIFA – Italian Medicines Agency; NOGG - National Osteoporosis Guideline Group; SIOMMMS – Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases;

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Osteoporoza posterydowa – profilaktyka

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających cholekalcyferol i ryzedronian sodu w profilaktyce osteoporozy posterydowej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.01.2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), EMBASE (via Ovid) i Cochrane. Jako datę odcięcia w bazie Medline przyjęto dzień 01.01.2016 r., w bazie EMBASE styczeń 2016 r., a w bazie Cochrane rok 2016, tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.434.10.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci przyjmujący glikokortykosteroidy.

Interwencja: cholekalcyferol lub ryzedronian.

Komparator: placebo/brak leczenia (dla interwencji w postaci ryzedronianu lub cholekalcyferolu), alendronian (dla ryzedronianu).

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cholekalcyferolu lub ryzedronianu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą, RCT.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie RCT Yadav 2017, oceniające wpływ steroidoterapii w zespole nefrotycznym u dzieci na gęstość kości oraz rolę suplementacji witaminy D₃ (cholekalcyferol) i wapnia w tej grupie. Celem badania była ocena zasadności stosowania witaminy D i wapnia w początkowej fazie stosowania steroidów. Najważniejsze informacje dotyczące włączonego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Opis badania pierwotnego włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Yadav 2017 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	Randomizowane, jednoośrodkowe (Indie), podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo Hipoteza: b.d. <u>Interwencja badana (grupa 1):</u> Witamina D ₃ 400 IU + wapń 200 mg (brak danych czy tabletkę o takim składzie przyjmowano raz dziennie) <u>Komparator (grupa 2):</u> Placebo (PLC) Pacjenci w obu grupach poddani byli jednocześnie steroidoterapii. Ponadto w badaniu uwzględniono również grupę kontrolną, w skład której wchodziły zdrowe dzieci dopasowane pod względem wieku i płci do populacji badanej (grupa 3).* <u>Okres obserwacji:</u> 3 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pierwszy epizod zespołu nefrotycznego; wiek 2-12 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby (włączano pacjentów z pierwszym epizodem zespołu nefrotycznego); przyjmowanie steroidów, wapnia, witaminy D lub diuretyków w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania; zaburzenie czynności nerek, wrodzone wady nerek; objawy pozanerkowe, o możliwych przyczynach wtórnych/ogólnoustrojowych, np. układowym toczniu rumieniowatym. 	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> gęstość mineralna kości (BMD – ang. <i>bone mineral density</i>); stężenie wapnia w osoczu; stężenie witaminy D w osoczu; stężenie jonów fosforanowych PO₄ w osoczu; poziom fosfatazy alkalicznej (ALP).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<u>Liczba pacjentów</u> Grupa 1: 20 Grupa 2: 20 <u>Wiek pacjentów (średnia ± SE):</u> Grupa 1: 4,35 ± 2,52 Grupa 2: 5,18 ± 2,58	

ALP – ang. *alkaline phosphatase*, fosfataza alkaliczna; b.d. – brak danych; BMD – ang. *bone mineral density*, gęstość mineralna kości; SE – ang. *standard error*, błąd standardowy

*z uwagi na fakt, że dla grupy tej nie są dostępne wyniki pomiaru BMD, nie uwzględniono jej w niniejszym raporcie.

Dodatkowo w niniejszym raporcie uwzględniono wyniki dwóch subpopulacji grupy kontrolnej z badania Tamechika 2018, stanowiącego RCT porównującego skuteczność leczenia i satysfakcję pacjentów po zmianie terapii z przyjmowanego raz w tygodniu ryzedronianu lub alendronianu na stosowany raz w miesiącu minodronian. Badanie dotyczyło pacjentów przyjmujących bisfosfoniary jako profilaktykę lub leczenie osteoporozy posterydowej w przebiegu reumatycznych chorób układowych.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Głównym punktem końcowym związanym z osteoporozą w badaniu Yadav 2017 była gęstość mineralna kości (BMD), dla której znana jest korelacja z ryzykiem wystąpienia złamań. Zgodnie z informacją z wytycznych NOGG 2017, ryzyko złamań wzrasta wraz z obniżaniem się wartości BMD – redukcja BMD o jedno odchylenie standardowe względem wartości BMD w grupie referencyjnej powoduje ok. 2-krotny wzrost ryzyka złamań. Niestety w badaniu Yadav 2017 podano jedynie bezwzględne wartości BMD. Pomiar przeprowadzono na początku badania przed rozpoczęciem suplementacji wapnia i witaminy D oraz leczenia steroidami, a także po zakończeniu 3-mies. okresu obserwacji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Porównanie witamina D₃ + wapń vs. placebo – gęstość mineralna kości

Punkt końcowy	D ₃ + Ca			PLC			Wartość p
	N	Wartość początkowa średnia ± SE	Zmiana średnia*	N	Wartość początkowa średnia ± SE	Zmiana średnia*	
BMD [g/cm ²]	20	0,434 ± 0,025	-0,001	20	0,405 ± 0,023	-0,033	p<0,001

BMD – ang. *bone mineral density*, gęstość mineralna kości; D₃ + Ca – grupa przyjmująca cholekalcyferol i wapń; PLC – grupa placebo; SE – ang. *standard error*, błąd standardowy

*w publikacji Yadav 2017 nie podano miar rozrzutu dla tych wyników

Zgodnie z informacją z publikacji Yadav 2017 różnica w wyjściowych wartościach BMD między grupą przyjmującą cholekalcyferol i wapń (D₃ + Ca) a grupą stosującą placebo (PLC) była nieistotna statystycznie (p=0,252). Jak podają autorzy, średnia zmiana wartości BMD w okresie 3 mies. względem wartości początkowych (redukcja) była IS w ramieniu PLC, zaś nieistotna w grupie D₃ + Ca. W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść ocenianej interwencji w średniej zmianie BMD względem wartości początkowych (p<0,001). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono pozytywną korelację poziomu witaminy D w osoczu i wartości BMD w grupie D₃ + Ca, p<0,05 – wzrost poziomu witaminy D o 1 ng/dl wpływa na wzrost BMD o 0,0006 g/cm² (poziom witaminy D w osoczu w okresie badania uległ zmniejszeniu w obu grupach, zmiana ta była IS w grupie PLC).

Różnice między grupą D₃ + Ca i PLC oraz w obrębie tych grup w zakresie zmiany poziomu wapnia i fosforanów w osoczu były nieistotne statystycznie poza zmianą poziomu jonów fosforanowych w grupie PLC względem wartości początkowych, w której doszło do IS redukcji ich stężenia (4,30 ± 0,41 vs. 6,11 ± 0,35, p=0,008).

W badaniu Yadav 2017 oceniano również parametr ALP, który nie został zdefiniowany w publikacji. Analitycy Agencji uznali, że dotyczy on poziomu fosfatazy alkalicznej. Nie jest jednak pewne czy chodzi o frakcję kostną ALP, która stanowi marker kościotworzenia. Wyniki dla różnicy w zmianie ALP względem wartości początkowych między analizowanymi grupami oraz zmiany w obrębie grup były nieistotne statystycznie.

Dodatkowe dowody dot. skuteczności ryzedronianu sodu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ryzedronianu sodu w profilaktyce osteoporozy posterydowej spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Odnaleziono jednak otwarte badanie RCT Tamechika 2018 przeprowadzone w trzech japońskich ośrodkach, w którym oceniano skuteczność leczenia i satysfakcję pacjentów po zmianie terapii z

przyjmowanego raz w tygodniu ryzedronianu (17,5 mg) lub alendronianu (35 mg) na stosowany raz w miesiącu minodronian (50 mg) w przypadku pacjentów stosujących te leki w profilaktyce lub leczeniu osteoporozy posterydowej. Populację badaną stanowili pacjenci w wieku ≥ 20 lat z układową chorobą reumatyczną, przyjmujący ogólnoustrojowo przez >3 mies. glikokortykosteroidy w dawce odpowiadającej ≥ 5 mg/dzień prednizolonu oraz ryzedronian lub alendronian (podanie raz w tygodniu) w okresie od 7 do 91 dni przed rozpoczęciem badania. Dopuszczano możliwość włączenia pacjentów stosujących równolegle inne określone terapie przeciw osteoporozie w stałych dawkach: witaminę D lub analogi, witaminę K lub analogi, wapń, estrogen, selektywne modulatory receptora estrogenowego, kalcytoninę lub ipriflawon.

Etap randomizowany badania trwający 52 tyg. poprzedziła 24-tyg. faza wstępna, w której chorzy przyjmowali alendronian 35 mg lub ryzedronian 17,5 mg. Randomizacja dotyczyła rozdziału pacjentów do dwóch grup: kontynuującej przyjmowanie ryzedronianu lub alendronianu oraz zmieniającej dotychczasową terapię na minodronian co uniemożliwia przeprowadzenie porównania skuteczności ryzedronianu i alendronianu. W suplemencie do publikacji Tamechika 2018 zamieszczono jednak wyniki pacjentów z grupy kontrolnej z podziałem na stosowany bisfosfonian dla dwóch okresów oceny (tydzień 48. i 76., czyli odpowiednio 24. i 52. tydzień etapu randomizowanego) dla procentowej zmiany względem 24 tyg. następujących parametrów: BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa L2-L4 oraz trzech markerów obrotu kostnego: NTx/Cre (stosunek znormalizowanego N-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I do kreatyniny w przygodnej próbce moczu), TRACP-5b (poziom w osoczu winianoopornej kwaśnej fosfatazy – izoenzym 5b) oraz BAP (poziom frakcji kostnej alkalicznej fosfatazy w osoczu)¹. Z tego względu, badanie zostało uznane przez analityków Agencji jedynie jako dodatkowe źródło informacji. W publikacji nie wskazano odsetka pacjentów, u których bisfosfoniany stosowano w ramach profilaktyki, nie zaś leczenia osteoporozy posterydowej. W wyjściowej charakterystyce pacjentów podano jedynie bezwzględne wartości BMD, natomiast podstawą diagnostyki osteoporozy jest BMD w postaci wskaźnika T (T-score) lub Z (Z-score), który stanowi liczbę odchyłeń standardowych o jaką dany wynik różni się od wyniku grupy kontrolnej – młodych dorosłych (T-score) lub od wyniku grupy kontrolnej w wieku pacjenta (Z-score). Z tego względu określenie celu terapii (profilaktyka lub leczenie) w populacji pacjentów biorących udział w badaniu było niemożliwe. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Skuteczność ryzedronianu w profilaktyce osteoporozy posterydowej – dane dodatkowe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Ryzedronian			Alendronian		
		N	średnia \pm SE	Wartość p	N	średnia \pm SE	Wartość p
Zmiana BMD [%]	24	25	-0,45 \pm 0,87	0,608	46	-0,34 \pm 0,55	0,546
	52		-0,69 \pm 0,78	0,385		-0,55 \pm 0,57	0,342
Zmiana NTx/Cre [%]	24		13,08 \pm 9,86	0,197		16,85 \pm 8,03	0,042
	52		26,58 \pm 11,20	0,026		78,32 \pm 52,00	0,139
Zmiana TRACP-5b [%]	24		17,28 \pm 9,16	0,071		10,50 \pm 5,75	0,075
	52		18,74 \pm 8,96	0,047		31,91 \pm 11,18	0,007
Zmiana BAP [%]	24		18,87 \pm 12,13	0,133		4,96 \pm 2,67	0,070
	52		14,05 \pm 4,44	0,004		12,76 \pm 5,70	0,030

BAP – poziom frakcji kostnej alkalicznej fosfatazy w osoczu; BMD – ang. *bone mineral density*, gęstość mineralna kości; NTx/Cre – stosunek znormalizowanego N-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I do kreatyniny w przygodnej próbce moczu; SE – ang. *standard error*, błąd standardowy; TRACP-5b – poziom w osoczu winianoopornej kwaśnej fosfatazy – izoenzym 5b

Istotny statystycznie procentowy wzrost wartości ocenianych parametrów względem początku fazy randomizowanej odnotowano w przypadku:

- współczynnika NTx/Cre po 24 tyg. w grupie przyjmującej alendronian ($p=0,042$) oraz po 52 tyg. w grupie przyjmującej ryzedronian ($p=0,026$);
- poziomu TRACP-5b po 52 tyg. w obu grupach (ryzedronian: $p=0,047$; alendronian: $p=0,007$);
- poziomu BAP po 52 tyg. w obu grupach (ryzedronian: $p=0,004$, alendronian: $p=0,030$).

¹ NTx/Cre oraz TRACP-5b stanowią markery resorpcji kości, których wyższy poziom świadczy o bardziej nasilonym procesie resorpcji, natomiast BAP jest markerem kościotworzenia, jego poziom w osteoporozie również ulega podwyższeniu (Filip 2007). Jak wskazano w publikacji Tamechika 2018, silniejsze leki antyresorpcyjne wpływają hamująco zarówno na markery resorpcji kości, jak i na markery kościotworzenia.

W obu grupach doszło do redukcji gęstości mineralnej kości, jednak zaobserwowane zmiany nie były istotne statystycznie dla żadnego z punktów czasowych.

Powyższe wyniki wskazują, że niezależnie od stosowanego leczenia, u pacjentów stopniowo dochodziło do nasilenia metabolizmu kostnego. Jedynie w przypadku procentowej zmiany poziomu BAP u pacjentów stosujących ryzedronian, zmiana względem początku fazy randomizowanej była niższa po 52 tyg. obserwacji niż po 24 tyg. obserwacji, co oznacza, że poziom BAP w tym okresie uległ obniżeniu i może wskazywać na poprawę stanu chorych w tym zakresie.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Yadav 2017 nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W przypadku dodatkowo włączonego badania Tamechika 2018, u jednego pacjenta przyjmującego ryzedronian stwierdzono martwicę kości szczęki. W przypadku pozostałych wyników dot. bezpieczeństwa nie wyszczególniono jakiego rodzaju bisfosfonian przyjmowali pacjenci w grupie kontrolnej, dlatego zrezygnowano z ich przedstawiania.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cholekalcyferolu i ryzedronianu sodu w profilaktyce osteoporozy posterydowej odnaleziono jedno badanie RCT dotyczące stosowania cholekalcyferolu w skojarzeniu z wapniem w początkowej fazie steroidoterapii zespołu nefrotycznego u dzieci (Yadav 2017), którego wyniki potwierdzają wnioski płynące z poprzednich raportów. Uzyskano IS różnicę na korzyść witaminy D₃ i wapnia względem placebo w zakresie zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) względem początku badania w okresie 3 mies. Głównym ograniczeniem badania Yadav 2017 w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego jest fakt, że zostało ono przeprowadzone w wąskiej populacji dzieci poddanych steroidoterapii w związku z zespołem nefrotycznym. Ponadto należy wskazać, że badanie to przeprowadzono w populacji indyjskiej, tzn. zamieszkującej obszar położony w innej szerokości geograficznej niż Polska, charakteryzujący się innym stopniem nasłonecznienia, a co za tym idzie możliwe, że populacja biorąca udział w badaniu różni się stopniem ekspozycji i zapotrzebowaniem na witaminę D od populacji docelowej. Warto zauważyć, że badanie to dotyczyło suplementacji cholekalcyferolu i wapnia w okresie nieuwzględnianym dotychczas przez wytyczne praktyki klinicznej – tzn. w pierwszych trzech miesiącach przyjmowania steroidów. Wnioski autorów wskazują na zasadność prowadzenia suplementacji już na tym etapie.

W niniejszym raporcie dodatkowo uwzględniono dane z badania Tamechika 2018, w którym oceniano skuteczność leczenia i satysfakcję pacjentów po zmianie terapii z przyjmowanego raz w tygodniu ryzedronianu (17,5 mg) lub alendronianu (35 mg) na stosowany raz w miesiącu minodronian (50 mg) w przypadku pacjentów stosujących te leki w profilaktyce lub leczeniu osteoporozy posterydowej. Zgodnie z danymi przedstawionymi dla grupy kontrolnej w zależności od stosowanego bisfosfonianu, zarówno w przypadku pacjentów przyjmujących ryzedronian, jak i alendronian doszło do redukcji gęstości mineralnej kości, zmiany nie były istotne statystycznie. Niezależnie od stosowanego leczenia, u pacjentów stopniowo dochodziło do nasilenia metabolizmu kostnego, jednak w grupie stosującej ryzedronian, procentowa zmiana poziomu BAP (frakcja kostna fosfatazy alkalicznej) względem początku fazy randomizowanej była niższa po 52 tyg. obserwacji niż po 24 tyg. obserwacji, co oznacza, że poziom BAP w tym okresie uległ obniżeniu i może sugerować poprawę stanu chorych w tym zakresie. Należy zauważyć, że dawka ryzedronianu zastosowana w badaniu Tamechika 2018 jest dwa razy niższa od zalecanej przez polskie wytyczne.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Tamechika 2018	Tamechika Sh. et al. Patient satisfaction and efficacy of switching from weekly bisphosphonates to monthly minodronate for treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese patients with systemic rheumatic diseases: a randomized, clinical trial, Archives of Osteoporosis (2018) 13:67
Yadav 2017	Yadav V.K. et al. Change in Bone Mineral Density and Role of Vitamin D and Calcium Supplementation During Treatment of First Episode Nephrotic Syndrome, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017 Sep, Vol-11(9): SC18-SC21

Rekomendacje kliniczne

ACR 2017	Buckley L. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis; Arthritis & Rheumatology; DOI 10.1002/art.40137
NOGG 2017	Compston J. et al., UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis; Arch Osteoporos (2017) 12: 43
SIOMMS 2016	Rossini M. et al., Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis; Reumatismo, 2016; 68 (1): 1-39
Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce 2017	Lorenc R. et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2017; Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Numer/Number 5/2017

Pozostałe publikacje

AOTM-OT-434-8/2012	Kwas alendronowy, cholekalcyferol i ryzedronian sodu we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – opracowanie dla Rady Przejrzystości Warszawa, marzec 2012
AOTM-OT-434-38/2013	Cholekalcyferol we wskazaniach: osteoporoza, profilaktyka osteoporozy posterydowej, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii 0-18 lat; ryzedronian we wskazaniu profilaktyka osteoporozy posterydowej. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Warszawa,
Filip 2007	Filip R. Biochemiczne markery metabolizmu kości a leczenie osteoporozy, Clin. Exp. Med. Lett. 2007; 48(2): 83-88
OT.434.10.2016	Cholekalcyferol, ryzedronian sodu we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Warszawa, 22 marca 2016 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Colecalciferolum*								
Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	5909991047818	4,86	5,10	7,13	7,13	ryczałt	3,20
Risedronatum natrium**								
Risendros 35, tabl. powł., 35 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	5909990082599	13,50	14,18	17,31	11,90	30%	8,98

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

*Grupa limitowa 18.2, Witamina D i jej metabolity - coleskalcyferol i kalcyfediol

**Grupa limitowa 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas alendronowy i ryzedronowy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((corticosteroid) OR steroid) OR glucocorticosteroid) OR glucocorticoid)) AND (("Osteoporosis"[Mesh] OR osteoporosis))) AND (((("Cholecalciferol"[Mesh]) OR Cholecalciferol) OR "vitamin D3")) OR ((Risedronate) OR "Risedronate Sodium"[Mesh])) AND prevention	874
#2	Filters (#1): Publication date from 2016/01/01	51

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cholecalciferol.mp. or exp colescalciferol/	15682
#2	vitamin d.mp.	104851
#3	risedronate.mp. or exp risedronic acid/	7641
#4	1 or 2 or 3	116081
#5	exp corticosteroid induced osteoporosis/	1867
#6	osteoporosis.mp.	135601
#7	corticosteroid.mp.	238020
#8	steroid.mp.	275532
#9	glucocorticoid.mp.	103267
#10	7 or 8 or 9	558419
#11	6 and 10	17635
#12	prevention.mp.	1494527
#13	5 or 11	17635
#14	4 and 12 and 13	2415
#15	Filer By from 2016 to 2019	203

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cholecalcifero] explode all trees	2542
#2	Cholecalciferol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1932
#3	vitamin d:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9868
#4	#1 or #2 or #3	10723
#5	MeSH descriptor: [Risedronate Sodium] explode all trees	305
#6	risedronate:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	503
#7	#5 or #6	503
#8	#4 or #7	11066
#9	MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees	3691
#10	osteoporosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7660
#11	#9 or #10	7661
#12	glucocorticoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3038
#13	corticosteroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11185
#14	steroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12474
#15	glucocorticosteroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	221
#16	#12 or #13 or #14 or #15	24334
#17	#11 and #16	623
#18	#8 and #17	213
#19	#8 and #17 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Jan 2019	58