



SBU:s upplysningstjänst svarar på avgränsade frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt utförd av SBU. Därför kan resultaten av litteratursökningen vara ofullständiga. Risken för systematiska fel i primärstudier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s nämnd.

Svar från SBU:s upplysningstjänst nr ut201921 • Diarienummer: SBU 2018/595 • Datum: 2019-09-19

S-CTX eller PINP-nivåer vid förlust av bentäthet

S-CTX (Serum C-telopeptide cross-link type 1 collagen är en biokemisk markör för benresorption och PINP (Procollagen Type 1 N-terminal propeptide) är en biomarkör för benformation. Dessa biomarkörer kan användas för diagnostik samt vid uppföljning av behandling av benmetabola sjukdomar som till exempel osteoporos. Patienter med osteoporos medicinerar ofta med bisfosfonater men när en patient slutar med behandling är det viktigt med uppföljning för att se om medicineringen behöver återupptas.

Fråga

Finns det vetenskapliga studier på samband mellan S-CTX eller PINP-nivåer och minskad bentäthet eller ökad frakturrisik hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med bisfosfonat?

Frågeställare: Läkare och forskare, Region Stockholm

Sammanfattning

SBU:s upplysningstjänst har efter litteratursökning och kvalitetsgranskning inte inkluderat någon systematisk översikt i svaret men det har identifierats en relevant systematisk översikt där vi har bedömt att risken för systematiska fel är hög. SBU:s upplysningstjänst har identifierat tre primärstudier, vilka inte har kvalitetsgranskats. Författarnas slutsatser presenteras därför inte här.

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom vi inte har bedömt risken för systematiska fel i primärstudier och inte heller vägt samman resultaten eller bedömt graden av vetenskaplig tillförlitlighet. Här redovisar vi därför endast författarnas slutsatser från systematiska översikter som bedöms ha låg eller måttlig risk för systematiska fel.

Bakgrund

Skelettet omsätts ständigt och bryts ned av osteoklaster (benresorption) och byggs upp igen av osteoblaster (benformation). Osteoporos beror på en obalans där mer ben resorberas än vad som byggs upp. Detta leder till minskad mängd benvävnad och en förändring i benstrukturen så att skelettet blir skört och risken för benbrott ökar. Risk för minskad benmassa är särskilt hög hos kvinnor i samband med och efter menopaus. Genom att analysera benmarkörer kan man uppskatta om bennedbrytning och bennybildning har förändrats eller är onormal vilket kan ge misstanke om sjukdom.

S-CTX Serum (C-telopeptide cross-link type 1 collagen) är en biokemisk markör för benresorption. Bestämning S-CTX används såväl vid diagnostik som vid uppföljning av behandling av benmetabola sjukdomar som till exempel osteoporos. PINP (Procollagen Type 1 N-terminal propeptide) är en annan biomarkör för benformation. En etablerad standardmetod för att mäta bentäthet är DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry).

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet Litteratursökning) i databaserna Pubmed, Cochrane Library, och Embase.

Vi har formulerat frågan enligt följande PICO¹:

- Population: Postmenopausala kvinnor med osteoporos som behandlats med bisfosfonater och haft behandlingspaus
- Effektmått (Outcome): Korrelerar S-CTX- eller PINP-nivåer med begynnande förlust av bentäthet mätt med DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry) eller med ökad frakturrisk.

För att vi skulle inkludera en artikel i svaret krävde vi att den var publicerad på engelska eller ett av de nordiska språken.

Resultat från sökningen

Upplýsingstjänstens litteratursökning genererade totalt 1 363 artikelsammanfattningar (abstrakt). En projektledare på SBU läste alla artikelsammanfattningar och bedömde att 31 kunde vara relevanta. Dessa artiklar lästes i fulltext av projektledaren. De artiklar som inte var relevanta för frågan exkluderades. I upplýsingstjänstsvaret kvalitetsgranskades en systematisk översikt som var relevant för frågan men denna klarade inte kvalitetsgranskningen. I svaret ingår tre primärstudier som var relevanta för frågan.

¹ PICO är en förkortning för patient/population/problem, intervention/index test, comparison/control (jämförelseintervention) och outcome (utfallsmått).

Bedömning av risk för systematiska fel

Under genomförandet av en systematisk översikt finns det risk för att resultatet blir snedvridet på grund av brister i avgränsning, litteraturgenomgång och hantering av resultaten. Det är därför viktigt att granska metoden i en systematisk översikt. Projektledaren bedömde risken för systematiska fel i översikterna med stöd av de frågor som finns beskrivna i AMSTAR granskningsmall [1] utifrån fem delsteg (detaljerad beskrivning återges i bilaga Granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/systematiska fel hos systematiska översikter). Dessa delsteg är: 1) Frågeställning och litteratursökning, 2) Relevansbedömning, 3) Kvalitetsbedömning och datapresentation av ingående studier, 4) Sammanvägning och analys, 5) Evidensgradering och slutsatser samt 6) Transparent dokumentering. Om översikten inte uppfyllde kraven i ett steg bedömdes den inte vidare för efterföljande steg.

De översikter som bedöms ha hög risk för systematiska fel presenteras inte i text och tabell eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara för hög.

Primärstudier bedöms inte för risk för systematiska fel av SBU:s upplysningstjänst. Det är därför möjligt att flera av studierna kan ha haft högre risk för systematiska fel än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

Systematiska översikter

SBU:s upplysningstjänst identifierade en systematisk översikt med hög risk för systematiska fel och av det skälet finns inte resultat eller slutsatser beskrivna i text eller tabell för denna översikt [2].

Primärstudier

SBU:s upplysningstjänst identifierade tre studier där man följt upp patienter som ingått i randomiserade kontrollerade studier och där man mätt PINP eller CTX efter avslutad behandling eller fortsatt behandling med bisfosfonat [3-5]. För dessa studier har inte risken för systematiska fel bedömts och av det skälet finns inte resultat eller slutsatser beskrivna i text eller tabell, studierna återfinns i referenslistan.

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Frida Mowafi (projektledare), Laura Lintamo (utredare), Sara Fundell (projektadministratör) och Miriam Entesarian Matsson (produktsamordnare) vid SBU.

Litteratursökning

PubMed via NLM 2019-03-04

Bone turnover markers after withdrawal of bisphosphonate in osteoporosis

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: | |
| 1. post menopause[MeSH Terms] AND osteoporosis[MeSH Terms] | |
| 2. osteoporosis, postmenopausal[MeSH Terms] | |
| 3. osteoporosis[Title/Abstract] AND (post-menopaus*[Title/Abstract] OR post menopaus*[Title/Abstract] OR postmenopaus*[Title/Abstract] OR (post[Title/Abstract] AND menopaus*[Title/Abstract])) | |
| 4. 1 OR 2 OR 3 | |
| Intervention: | |
| 5. s-pinp[Title/Abstract] OR pinp[Title/Abstract] OR "serum pinp"[Title/Abstract] | |
| Final 4 AND 5 | 130 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

PubMed via NLM 2019-03-04

Bone turnover markers after withdrawal of bisphosphonate in osteoporosis

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: | |
| 1. post menopause[MeSH Terms] AND osteoporosis[MeSH Terms] | |
| 2. osteoporosis, postmenopausal[MeSH Terms] | |
| 3. osteoporosis[Title/Abstract] AND (post-menopaus*[Title/Abstract] OR post menopaus*[Title/Abstract] OR postmenopaus*[Title/Abstract] OR (post[Title/Abstract] AND menopaus*[Title/Abstract])) | |
| 4. 1 OR 2 OR 3 | |
| Intervention: | |
| 5. "ctx"[Title/Abstract] OR "s-ctx"[Title/Abstract] OR sctx[Title/Abstract] OR ctx-1[Title/Abstract] OR "serum CTX"[Title/Abstract] | |
| Final 4 AND 5 | 467 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Cochrane Library via Wiley 2019-03-04

Bone turnover markers after withdrawal of bisphosphonate in osteoporosis

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: | |
| 1. MeSH descriptor: [Postmenopause] explode all trees | 4 450 |
| 2. MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees | 3 722 |
| 3. 1 AND 2 | 389 |
| 4. MeSH descriptor: [Osteoporosis, Postmenopausal] this term only | 1 922 |
| 5. osteoporosis:ti,ab,kw | 7 622 |
| 6. 'postmenopausal' OR 'postmenopause' OR 'post-menopausal' OR 'post-menopause' OR 'post menopausal' OR 'post menopause':ti,ab,kw | 15 762 |
| 7. 5 AND 6 | 3 773 |
| 8. 3 OR 4 OR 7 | 3 773 |
| Intervention: | |
| 9. s-pinp OR pinp OR "serum pinp":ti,ab,kw | 249 |
| 10. "ctx" OR "s-ctx" OR "sctx" OR "ctx-1" OR "serum CTX":ti,ab,kw | 1 365 |
| Final 8 AND 9 | 75 |
| Cochrane reviews 3 | |
| Trials 72 | |
| | 297 |
| #8 AND #10 | |
| Cochrane reviews 4 | |
| Cochrane protocols 3 | |
| Trials 290 | |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = Title

:ab = Abstract

:kw = Keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Embase via embase.com 2019-03-04

Bone turnover markers after withdrawal of bisphosphonate in osteoporosis

| Search terms | Items found |
|---|-------------|
| Population: | |
| 1. 'postmenopause'/exp AND 'osteoporosis'/exp | 11 684 |
| 2. 'postmenopause osteoporosis'/exp | 13 691 |
| 3. 'postmenopausal' OR 'postmenopause' OR 'post-menopausal' OR 'post-menopause' OR 'post menopausal' OR 'post menopause':ti,ab,kw | 100 076 |
| 4. 'osteoporosis':ti,ab,kw | 102 625 |
| 5. 3 AND 4 | 23 639 |
| 6. 1 OR 2 OR 5 | 29 310 |
| Intervention: | |
| 7. 'ctx' OR 's-ctx' OR sctx OR 'ctx 1' OR 'serum ctx' | 17 657 |
| 8. 6 AND 7 | 1 027 |
| 9. 's-pinp' OR 'pinp' OR 'serum pinp' | 1 677 |
| 10. 6 AND 9 | 316 |
| 11. 'bone turnover' OR 'bone turn over':ti,ab,kw | 22 193 |
| 12. marker*:ti,ab,kw | 985 271 |
| 13. 11 AND 12 | 10 741 |
| Limits: Embase only | |
| 14. 9 AND 13 AND [embase]/lim | 783 |
| 15. 10 AND 13 AND [embase]/lim | 211 |
| Final 14 OR 15 AND [embase]/lim | 783 |

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti,ab = Title or abstract

* = Truncation

'' = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. Shea, BJ, Grimshaw, JM, Wells, GA, Boers, M, Andersson, N, Hamel, C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007; 7:10.
2. Funck-Brentano, T, Biver, E, Chopin, F, Bouvard, B, Coiffier, G, Souberbielle, JC, et al. Clinical utility of serum bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis therapy monitoring: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011; 41(2):157-69.
3. Bagger, YZ, Tanko, LB, Alexandersen, P, Ravn, P, Christiansen, C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone*. 2003; 33(3):301-7.
4. Kim, T, Bauer, D, Schafer, A, Cosman, F, Black, D, Eastell, R. Comparison of BMD changes and bone turnover levels 3 years after bisphosphonate discontinuation: FLEX and HORIZON Studies. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017; 32:S26.
5. Naylor, KE, McCloskey, EV, Jacques, RM, Peel, NFA, Paggiosi, MA, Gossiel, F, et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2019.