

Kas kasutada FRAXi riskitegurid või muud riskitegurid postmenopausaalsed naised ja vanemaealised mehed?

SIHTRÜHM:	postmenopausaalsed naised ja vanemaealised mehed
SEKKUMINE:	FRAXi riskitegurid
VÕRDLUS:	muud riskitegurid
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Inhaleeritavate GKS-de mõju luutihedusele ja murruriskile; Antikolinergiliste ravimite mõju luutihedusele ja murruriskile; Antiepileptiliste ravimite mõju luutihedusele; SSRI-de mõju luutihedusele; PPI-de mõju murruriskile; BZD mõju murruriskile; SSRI-de mõju murruriskile; KOK-i mõju luutihedusele; Peptilise haavandtõve mõju osteoporoosile; HIV-tõve mõju osteoporoosile ja luumurruriskile; Lülisamba uurimine (VFA, vertebral fracture assessment) luumurruriski täpsustamiseks; Dementsuse mõju luutihedusele; Ravimite mõju reieluukaelamurruriskile; Antidepressantide mõju lülisamba- ja reieluukaelamurruriskile; Lülisamba uurimine (densitometric lateral spine imaging, LSI) luumurruriski täpsustamiseks; Füüsilise jõudluse mõju luumurruriskile; Antidepressantide SSRI-de ja TCA-de mõju murruriskile; Süsteemse skleroosi mõju luutihedusele; Osteoporootiliste luumurdude esinemine (70-85aastased naised; skriinitud FRAX küsimustiku abil vs mitte; hinnatud 5 aasta möödumisel); Kõikide kliiniliste luumurdude esinemine (70-85aastased naised; skriinitud FRAX küsimustiku abil vs mitte; hinnatud 5 aasta möödumisel); Reieluukaela murdude esinemine (70-85aastased naised; skriinitud FRAX küsimustiku abil vs mitte; hinnatud 5 aasta möödumisel); Suremus (70-85aastased naised; skriinitud FRAX küsimustiku abil vs mitte; hinnatud 5 aasta möödumisel); FRAX vs muude küsimustike täpsus; FRAX vs muude küsimustike täpsus; FRAX vs muude küsimustike täpsus; FRAX vs muude küsimustike täpsus; FRAX vs muude küsimustike täpsus;

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Uurimisküsimuse "Kas postmenopausaalsel naistel ja vanemaealistel meestel kasutada FRAXi või hinnata muude riskitegurite esinemist, et tuvastada luumurrurisk?" taustaks oli, et ravijuhendid soovivad FRAXi kasutamist, kuid FRAX ei sisalda kõiki riskitegureid, mida hindama peaks; sooviti teada, milliste meetodite abil hinnata postmenopausaalsel naistel ja vanemaealistel meestel luumurruriski ehk milliseid riskitegureid peaks lisaks FRAXi tegemisele hindama. Lisaks uuriti FRAXi täpsust võrdluses teiste murruriski prognoosivate küsimustikega. FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) hõlmab järgmiste riskitegurite hindamist: vanus, sugu, kehamassiindeks, eelnev luumurd, reieluukaelamurru esinemine emal või isal, käesolev glükokortikoidi kasutamine (mistahes annuses, suukaudne, 3 kuud või kauem), käesolev suitsetamine ja alkoholi tarvitamine (3 ühikut või enam päevas), reumatoidartriidi esinemine, muud sekundaarse osteoporoosi põhjused (sh I tüüpi diabeet, pikaajaline ravimata	

	hüpertüreoidism, ravimata hüpogonadism, varane menopaus <45a, krooniline alatoitumine või malabsorptsioon, krooniline maksahaigus, krooniline neerupuudulikkus 3a-5 ilma dialüüsravita) ning reieluukaela luutihedus. Lisaandmetena saab sisestada infot kõrge, keskmise või madala suukaudse glükokortikosteroidiannuse kohta, lülisamba luutiheduse, trabekulaarse luu skoori, reieluukaela pikkuse, kukkumiste anameesi, sünniriigi, II tüüpi diabeedi ning hiljutise MOF (major osteoporotic fracture) esinemise kohta - <i>National Osteoporosis Guideline Group (UK) 2021 Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis</i> lk 12 juhendab riskiskoori korrigeerimist nimetatud lisaandmete olemasolul. FRAX ei hõlma siiski kõiki kaasuvaid tegureid, mis võivad luutihedust ja murruriski mõjutada nagu mitmed muud kaasuvad haigused või kasutatavad ravimid. Nende mõju kohta on vähem andmeid või ei ole mõju hästi kvantifitseeritav, sõltudes haiguse või ravi kestusest, raskusest/annusest jne. Erinevates ravijuhendites väljatoodud kaasuvate haiguste ja kasutatavate ravimite loetelu on leitav dokumendist <i>Ravijuhendite soovitusel</i>. Käesoleva tõendusmaterjali otsingu raames otsiti täiendavalt viimase 5 aasta jooksul teaduskirjanduses ilmunud informatsiooni selliste kaasuvate haiguste ja ravimite kohta. Millisel määral võiks selliste kaasuvate tegurite esinemisel FRAXiga arvatud riskiskoori tõsta, ei ole täpselt teada. FRAXi kasutamine tingimata ei nõua, aga teatud juhtudel on soovitatav täiendav DXA uuring luutiheduse täpsustamiseks ning teatud juhtudel ka lülisamba uuring varasema murru esinemise täpsustamiseks; kuni neljandikul postmenopausaalsetest naistest jääb tekkinud lülisambamurd subkliiniliseks (1). Võrdluses teiste skriining-küsimustikega on FRAX kõige enam valideeritud, kõige laialdasemalt üle maailma kasutusel ning üks täpseimate murruriski prognoosivate mudelite seas (Adami et al., 2023, Beaudoin et al., 2019, Chavda et al., 2022, Sun et al., 2022). Eesti ravijuhendi väljatöötamiseks kaardistatud ja AGREE II instrumendiga hinnatud teiste riikide ravijuhenditest viis käsitlesid murruriski hindamist; kokkuvõtlikud soovitusel sõeluurimise kohta on järgmised: <i>National Osteoporosis Guideline Group (UK) 2021 Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis</i> - soovitab hinnata murruriski kliinilisi riskifaktoreid 50a ja vanematel naistel ja meestel (sisuliselt FRAXi küsimused ja lisaks rida FRAXis kajastamata kaasuvate haiguste ja ravimite kohta). Kliiniliste riskifaktorite esinemisel kvantifitseerida riski suurus FRAXi abil. Vajadusel uurida täiendavalt lülisambamurdude suhtes (pikkuse vähenemine >4cm, küfoosi tekkimine, ägeda seljavalu episoodid anamneesis). Keskmise, kõrge ja väga kõrge murruriskiga isikutele teha DXA uuring	
--	---	--

süstemaatilisse ülevaatesse kaasati osteoporoosi skriinimise efektiivsuse hindamiseks SCOOP 2018. aasta randomiseeritud kontrollitud uuring (*The Screening for Osteoporosis in Older Women for the Prevention of Fracture*) Shepstone 2018, (3) milles osales kokku 12 483 70-85-aastast naisterahvast. Uuringus võrreldi FRAX küsimustiku abil osteoporoosi skriinimist mitte skriinimisega (kontrollgrupi puhul ei ole esitatud täpsustavat informatsiooni). Sekkumisrühma kuuluvate uuritavate puhul hinnati FRAX küsimustiku abil reieluukaela murru riski järgmise 10 aasta jooksul. FRAX küsimustiku alusel kõrgesse riskikategooriasse sattunud naised suunati luutiheduse uuringule (DXA) ning nende puhul arvutati vastavalt uuringu tulemusele ümber ka FRAX riskiskoor. Lisaks võeti suure riskiga uuritavate puhul ühendust nende raviarstiga, kelle poolt määrati osteoporoosi korral sobilik ravi. 1. Osteoprootiliste luumurdude esinemine (70-85aastased naised; skriinitud FRAX küsimustiku alusel; hinnatud 5 aasta möödudes).Kokkuvõttes selgus uuringust, et 5 aasta möödudes ei olnud sekkumis- ega kontrollgrupi uuritavate hulgas osteoporootiliste luumurdude esinemise sageduses olulist erinevust: 12,9% vs. 13,6%; HR 0,94 [95% CI 0,85 kuni 1,03].2. Reieluukaela murdude esinemine (70-85aastased naised; skriinitud FRAX küsimustiku alusel; hinnatud 5 aasta möödudes).Kokkuvõttes selgus uuringust, et 5 aasta möödudes oli statistiliselt oluline erinevus reieluukaela murdude esinemises sekkumis- ja kontrollgrupi vahe: 2,6% vs. 3,5%; HR 0,72 [95% CI 0,59 kuni 0,89].3. Kõikide kliiniliste luumurdude esinemise sagedus (70-85aastased naised; skriinitud FRAX küsimustiku alusel; hinnatud 5 aasta möödudes).Kokkuvõttes selgus uuringust, et 5 aasta möödudes ei olnud kahe rühma vahel olulist erinevust kõikide kliiniliste luumurdude esinemises: 15,3% vs. 16,0%; HR 0,94 [95% CI 0,86 kuni 1,03].4. Suremus (70-85aastased naised; skriinitud FRAX küsimustiku alusel; hinnatud 5 aasta möödudes).Kokkuvõttes selgus uuringust, et 5 aasta möödudes sekkumis- ega kontrollrühma uuritavate vahel ei olnud olulist erinevust suremuses (8,8% vs. 8,4%; HR 1,05 [95% CI 0,93 kuni 1,19].

Kokkuvõttes saab antud RCT tulemustest järeldada, et FRAX küsimustiku alusel osteoporoosi suhtes skriinitud naiste seas esines 5 aasta möödumisel statistiliselt olulisel määral vähem reieluukaela murdusid kui mitteskreinitud uuritavate seas ning teiste tulemusnäitajate osas kahe grupi vahel olulist erinevust ei olnud.

FRAX küsimustiku tundlikkus, spetsiifilisus ja luumurru riski ennustav täpsus Viswanathan 2018 ülevaatesse (2) kaasati kokku 38 uuringut, mis käsitlesid erinevate osteoporoosi riski hindamise instrumentide puhul osteoporoosi tuvastamise täpsust. Lisaks kaasati ülevaatesse 13 uuringut, mis hindasid meetodite puhul tulevikus esineva luumurru riski ennustamise täpsust (FRAX küsimustiku puhul olid kaasatud 40-90 aastased inimesed). 1. FRAX küsimustiku tundlikkus ja spetsiifilisus (luutihedust ei ole mõõdetud). Pang 2014 (4) esmatasandil läbi viidud retrospektiivsest uuringust (n = 626; keskmine vanus 78,2 aastat; 45,1% naised) selgus, et FRAX küsimustiku tundlikkus ja spetsiifilisus reieluukaela murru 10 aasta riski tuvastamisel olid vastavalt 92,2% ja 37,7%. Nelja jälgimisuuringu (N = 3321; keskmine vanus 57 aastat; uuritavad ainult naised) tulemusel selgus, et FRAX küsimustiku tundlikkus ja spetsiifilisus osteoporootilise murru 10 aasta riski tuvastamisel olid vastavalt 33,3-37% ning 74-86,4%. Cass 2016 (5) võrdlusuuringust selgus (n = 1498; kaasatud ainult mehed; keskmine vanus 64,2 aastat), et FRAX küsimustiku tundlikkus ja spetsiifilisus osteoporootilise murru 10 aasta riski tuvastamisel meeste hulgas olid vastavalt 39% ja 89%. 2. FRAX küsimustiku luumurru riski ennustav täpsus naiste hulgas (luutihedust ei ole mõõdetud) Naiste hulgas hindas FRAX küsimustiku puhul reieluukaela murru ennustavat täpsust kokku 12 jälgimisuuringut (N=190795). Uuringute heterogeensus oli väga suur (I²=99,8%). Kokkuvõttes selgus uuringutest, et pooled AUC oli 0,76 (95% CI 0,72 kuni 0,81); P<0,01. Naiste hulgas hindas FRAX küsimustiku puhul osteoporootilise murru ennustamise täpsust kokku 17 jälgimisuuringut (N=158897). Uuringute heterogeensus oli väga suur (I²=99,2%). Kokkuvõttes selgus uuringutest, et pooled AUC oli 0,66 (95% CI 0,63 kuni 0,69); P<0,01. 3. FRAX küsimustiku luumurru riski ennustav täpsus meeste hulgas (luutihedust ei ole mõõdetud) Meeste hulgas hindas FRAX küsimustiku puhul reieluukaela murru ennustamise täpsust kokku 3 jälgimisuuringut (N=13970). Uuringute heterogeensus oli väga suur (I²=96,7%). Kokkuvõttes selgus uuringutest, et pooled AUC oli 0,73 (95% CI 0,68-0,77); P<0,01. Meeste hulgas hindas FRAX küsimustiku puhul osteoporootilise murru ennustamise täpsust kokku samuti 3 jälgimisuuringut (N=13970; I²=40,5%). Kokkuvõttes selgus uuringutest, et pooled AUC oli 0,62 (95% CI 0,61 kuni 0,63); P=0,19. 4. FRAX küsimustiku luumurru riski ennustav täpsus naiste ja meeste hulgas (luutihedust ei ole mõõdetud) FRAX küsimustiku luumurru riski ennustamise täpsust hinnati naiste ja meeste kombineeritud kohordi puhul kokku 3 jälgimisuuringus (N = 66777; I²=47,1%). Kokkuvõttes selgus uuringutest, et osteoporootilise luumurru puhul oli pooled AUC 0,67 (95% CI 0,66 kuni 0,67); P=0,15. Reieluukaela murru riski ennustamise täpsust hindas 2 uuringut (N = 6697) ning pooled AUC oli nendes uuringutes 0,77 (95% CI 0,73 kuni 0,79) ning 0,79 (95% CI 0,78 kuni 0,82). Kokkuvõttes saab eelpool toodud jälgimisuuringute tulemustest järeldada, et FRAX küsimustiku diskriminatiivne võimekus ennustada hilisemas

	<u>elus tekkivaid luumurdusid varieerub sõltuvalt soost, luumurru piirkonnast ning küsimustiku täitmisel luutiheduse väärtuse kasutamisest. Uuringutest selgus, et FRAX küsimustiku puhul oli ennustav täpsus suurem reieluukaela murru korral ning lisaks tõstis täpsust luutiheduse väärtuse kasutamine.</u>	
--	--	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ Suur ● Mõõdukas ○ Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Süstemaatilisse ülevaatesse (2) kaasatud RCTs (3) (n = 12 483; kaasatud 70-85aastased naised) hinnati osteoporoosi skriiningu mõju ärevusele ja elukvaliteedile. Uuringus võrreldi FRAX küsimustiku abil osteoporoosi skriinimist mitte skriinimisega (kontrollgrupi puhul ei ole esitatud täpsustavat informatsiooni). Sekkumisgruppi kuuluvate uuritavate puhul hinnati FRAX küsimustiku abil reieluukaela murru riski järgmise 10 aasta jooksul. FRAX küsimustiku alusel suurde riskikategooriasse sattunud uuritavad suunati luutiheduse uuringule (DXA) ning nende puhul arvutati vastavalt uuringu tulemusele ümber ka FRAX riskiskoor. Lisaks võeti suure riskiga uuritavate puhul ühendust nende raviarstiga, kelle poolt määrati osteoporoosi korral vajadusel sobilik ravi. Uuringus osalejate hulgas kasutati ärevuse hindamiseks "State-Trait Anxiety Inventory" küsimustikku ning elukvaliteeti hinnati "EuroQol 5 - Dimension tool and the Short-Form Health Survey 12 [physical and mental health]" küsimustikuga. <u>Kokkuvõttes selgus uuringu tulemustest, et osteoporoosi suhtes skriinitud ning mitte skriinitud naiste seas ei esinenud olulist erinevust elukvaliteedis ega ärevuse tasemes.</u>	Soovimatu mõjuna võiks käsitleda tervishoiutöötajate ja patsientide täiendavat ajakulu, tervisekassale täiendavat rahalist kulu.

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ Väga madal ○ madal ● Mõõdukas ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Kaasuvate haiguste, ravimite ning täiendavate uuringute tõendatuse kindlus - vt Evidence table.	

Väärtushinnangud

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

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
- o oluline ebakindlus või varieeruvus - o võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ● oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub - o oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutes teemat ei käsitletud.	Küsimustiku täitmine ei pruugi kõigile sobida.

Mõjude tasakaal

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

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
- o soosib võrdlust - o pigem soosib võrdlust - o ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist - o soosib sekkumist - o Varieerub - o Ei oska öelda	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutes teemat ei käsitletud.	FRAXile täiendava anamneesi võtmine võiks anda lisainfot ilma olulise täiendava ajakuluta. Luutiheduse ja lülisambamurdude uuringud võiks piirata teatud näidustuste/kriteeriumidega.

Vajaminevad ressursid

How large are the resource requirements (costs)?"

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	-------------------------

○ suur kulu ○ Mõõdukas kulu ○ mittearvestatav kulu ja sääst ○ Mõõdukas sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ● Ei oska öelda	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutes teemat ei käsitletud.	Tegemist on võimaluspõhise sõeluuringuga, mitte riikliku sõeluuringuga. Kulu on DEXA uuring. Inimesed, kes peavad ravi saama, saavad selle ning ära jäävad kulud, mis oleks tulnud. Perearstikeskusele tuleb juurde ajakulu, IT-kulu.
---	---	---

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
○ Väga madal ○ madal ○ Mõõdukas ○ väga ● kaasatud uuringud puuduvad	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutes teemat ei käsitletud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ● kaasatud uuringud	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutes teemat ei käsitletud.	

puuduvad		
----------	--	--

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☒ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutes teemat ei käsitletud.	Tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust, juhul kui sõeluurimist ei piirata naistega.

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutes teemat ei käsitletud.	Sekkimine on tõenäoliselt huvitatud osapooltele vastuvõetav.

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	-------------------------

☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Eraldi uuringuid ei otsitud ja kaasatud uuringutes teemat ei käsitletud.	Eesti meditsiinisüsteemi silmas pidades võib sekkumist pidada teostatavaks.
---	--	---

SOOVITUSED

1. 50-64-aastaselt patsiendil võite luumurru esmase riski hindamiseks kasutada FRAXi.

Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste

2. Üle 65-aastaselt patsiendil kasutage luumurru esmase riski hindamiseks FRAXi.

Tugev soovitus, madal tõendatuse aste

3. Postmenopausaalsel naisel ja vanemaealisel mehel hinnake lisaks FRAXile muid luumurru riskitegureid (riskitegurite loetelu on esitatud Lisas X).

Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste

4. Kui postmenopausaalsel naisel ja vanemaealisel mehel on osteoporoosi riskitegurid, mida FRAX ei sisalda, siis konsulteerige ravivajaduse hindamiseks osteoporoosiga tegeleva spetsialistiga (enamasti reumatoloog).

Praktiline soovitus

5. Keerulisematel juhtudel konsulteerige osteoporoosiga tegeleva spetsialistiga.

Praktiline soovitus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Yang, J, Mao, Y, Nieves, J,W. Identification of prevalent vertebral fractures using Vertebral Fracture Assessment (VFA) in asymptomatic postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis.Bone; 2020.
2. Viswanathan M, Reddy,S,Berkman,N,et,al. Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force.JAMA; 2018.
3. Shepstone L, Lenaghan,E,Cooper,C,et,al. SCOOP Study Team. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial.Lancet; 2017.
4. Pang WY, Inderjeeth,CA. FRAX without bone mineral density versus osteoporosis self-assessment screening tool as predictors of osteoporosis in primary screening of individuals aged 70 and older.J Am Geriatr Soc; 2014.
5. Cass AR, Shepherd,AJ,Asirot,R,et,al. Comparison of the Male Osteoporosis Risk Estimation Score (MORES) With FRAX in Identifying Men at Risk for Osteoporosis.2016.