

Autor(id): Kati Koost

Küsimus: Kas postmenopausaalsetel naistel ja vanemaealistel meestel ravivajaduse hindamiseks kasutada luudensitomeetria uuringut või muud kriteeriumi?

10.11.2024

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

AUC ehk area under the curve (FRAX ilma luutiheduseta, FRAX koos luutihedusega ja ainult luutiheduse võimekus ennustada osteoporootilise luumurru (major osteoporotic fracture) teket) (follow-up: mediaan 5.4 aastat)

1 ¹	vaatlusuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Antud tagasisaataav kohortuuring viidi läbi Manitobas Kanadas tuginedes olemasolevale luutiheduse programmi andmebaasile, mis sisaldab luutiheduse mõõtmise tulemusi. Populatsiooniks oli 39603 inimest, kaasati 50 aastased või vanemad naised (36730) ja mehed (2873).Uuringus võrreldi FRAXi skoori eristusvõimet (AUC) murru tekkimise ennustamiseks ilma ja koos luutiheduse väärtusega ning ka ainult luutiheduse väärtusega. Leiti, et naiste puhul FRAX koos luutihedusega hindas osteoporootilise murru (major osteoporotic fracture) teket paremini (AUC 0,698 [95% CI 0,687-0,708]) kui FRAX ilma luutiheduseta (AUC 0,666 [95% CI 0,655-0,678]) või luutihedus üksinda (AUC 0,682 [95% CI 0,670-0,693]). FRAX ilma luutiheduseta AUC võrdluses FRAX koos luutihedusega AUC vahel esinev korrelatsioon oli naistel statistiliselt oluline osteoporootilise murru puhul (p<0,001). Meestel statistiliselt olulist seost ei leitud, kuid AUC oli samuti kõrgeim FRAXi puhul koos luutihedusega (AUC 0,661 [95% CI 0,619-0,703]) võrreldes ainult luutihedusega (AUC 0,645 [95% CI 0,601-0,689]) või FRAX ilma luutiheduseta (AUC 0,609 [95% CI 0,564-0,654]).	 Madal	OLULINE
----------------	-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	--	---------

AUC ehk area under the curve (FRAXi ilma luutiheduseta ja FRAXi koos luutihedusega võimekus ennustada osteoporootilise murru (major osteoporotic fracture) teket) (follow-up: vahemik 3 aastat to 11 aastat)

34 ^{2,a}	vaatlusuuringud	väike	väga suur ^b	väike	väike	puudub	Antud metaanalüüs võttis arvesse 53 erinevat kohortuuringut. Nendes kõigis kokku osales üle 7 miljoni inimese 20 erinevast riigist Põhja-Ameerikast, Euroopast, Aafrikast, Aasiast ja Austraaliast. Kohortuuringutes olid populatsiooniks kas ainult naised (30 uuringut), ainult mehed (5 uuringut) või naised ja mehed (18 uuringut), keskmine vanus oli 47 kuni 79 aastat. Metaanalüüsis võrreldi erinevaid skooride/tööriistu murru riski arvutamiseks, näiteks FRAX ilma ja koos luutihedusega, QFracture 2009, QFracture 2012, Garvan ilma ja koos luutihedusega jm. Muu osteoporootilise murru (major osteoportic fracture) puhul kaasati 34 uuringut, mille põhjal arvutati AUC erinevate skooride/tööriistade jaoks. Korrigeerimata metaanalüüsi mudeli puhul FRAXil ilma luutiheduseta oli eristusvõime väiksem (AUC 0,64 [95% CI 0,62-0,66]) kui FRAXil koos luutihedusega (AUC 0,68 [95% CI 0,66-0,70]). Kui metaanalüüsi mudelit korregeriti vastavalt soole, keskmisele eale, vanuse varieeruvusele ja uuringukvaliteedile, siis oli samuti eristusvõime FRAXil koos luutihedusega suurem (AUC 0,70 [95% CI 0,66-0,74]) kui FRAXil ilma luutiheduseta (AUC 0,67 [95% CI 0,63-0,70]).	 Väga madal ^b	OLULINE
-------------------	-----------------	-------	------------------------	-------	-------	--------	--	--	---------

AUC ehk area under the curve (FRAXi ilma luutiheduseta ja FRAXi koos luutihedusega võimekus ennustada proksimaalse reieluumurru (hip fracture) teket) (follow-up: vahemik 3 aastat to 11 aastat)

37 ²	vaatlusuuringud	väike	väga suur ^b	väike	väike	puudub	Vaata eelinfo eelmise tulemusnäitaja juurest, sama metaanalüüs. Proksimaalse reieluumurru (hip fracture) puhul kaasati 37 uuringut, mille põhjal arvutati AUC erinevate skooride/tööriistade jaoks. Korrigeerimata metaanalüüsi mudeli puhul FRAXil ilma luutiheduseta oli eristusvõime väiksem (AUC 0,75 [95% CI 0,72-0,79]) kui FRAXil koos luutihedusega (AUC 0,79 [95% CI 0,77-0,81]). Kui metaanalüüsi mudelit korregeriti vastavalt soole, keskmisele eale, vanuse varieeruvusele ja uuringukvaliteedile, siis oli samuti eristusvõime FRAXil koos luutihedusega suurem (AUC 0,81 [95% CI 0,78-0,84]) kui FRAXil ilma luutiheduseta (AUC 0,77 [95% CI 0,73-0,81]).	 Väga madal ^b	OLULINE
-----------------	-----------------	-------	------------------------	-------	-------	--------	--	--	---------

O:E ehk observed to expected ratio (FRAXi ilma luutiheduseta ja FRAXi koos luutihedusega võimekus ennustada proksimaalse reieluumurru (hip fracture) teket 10 a jooksul)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
3 ³	vaatlusuuringud	väike	suur ^c	väike	väike	puudub	Antud süstemaatilise ülevaate raames võeti kolm Kanadas tehtud kohortuuringut metaanalüüsiks, et hinnata erinevate sõltestide võimekust ennustada luumurru teket. Kasutati ainult kolme Kanada uuringut, kuna teiste uuringute nihked hinnati liiga suureks, et nende tulemusi koondada metaanalüüsiks. Populatsiooni suurus oli 67611 inimest kui hinnati FRAXi ilma luutiheduseta ja 61156 inimest kui FRAXile oli lisatud luutihedus. Analüüs näitas, et proksimaalse reieluumurru (hip fracture) puhul FRAX ilma luutiheduseta võib olla hästi kalibreeritud 10 aasta murruriski hindamiseks (O:E = 1,13, 95% CI 0,74–1,72, I2 = 89,2%) ja FRAX koos luutihedusega võib olla madala võimekusega ennustada 10 aasta murruriski (O:E = 1,31, 95% CI 0,91–2,13, I2 = 92,7%).	⊕○○○ Väga madal ^b	

O:E ehk observed to expected ratio (FRAXi ilma luutiheduseta ja FRAXi koos luutihedusega võimekus ennustada haprusmurru (fragility fracture) teket 10 a jooksul)

3 ³	vaatlusuuringud	väike	suur ^c	väike	väike	puudub	Vaata eelinfo eelmise tulemusnäitaja juurest, sama süstemaatiline ülevaade. Analüüs näitas, et osteoporoosilise murru (fragility/major osteoporotic fracture) puhul FRAX ilma luutiheduseta on tõenäoliselt hästi kalibreeritud ennustamiseks 10 aasta murruriski (O:E = 1,10, 95% CI 1,01–1,20, I2 = 50,4%) ja FRAX koos luutihedusega on tõenäoliselt hästi kalibreeritud 10 aasta murruriski ennustamiseks (O:E 1,16, 95% CI 1,12–1,20, I2 = 0%).	⊕○○○ Väga madal ^b	
----------------	-----------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	---	---------------------------------	--

AUC ehk area under the curve (FRAXi ilma luutiheduseta ja FRAXi koos luutihedusega võimekus ennustada osteoporootilise murru (major osteoporotic fracture) teket)

3 ⁴	vaatlusuuringud	väike	suur ^d	väike	väike	puudub	Süstemaatilise ülevaate raames analüüsiti kolme Kanada kohortuuringu andmeid, kus populatsiooniks oli kokku 66777 inimest, nende seas nii naised kui ka mehed vanuses 40-90 aastat. Leiti, et osteoporoosilise murru (major osteoporotic fracture) puhul suutis FRAX koos luutihedusega hinnata murruriski paremini (AUC 0,67 (95% CI, 0,66-0,67, I2 =47.1%)) kui FRAX ilma luutiheduseta (AUC 0,69 (95% CI, 0,69 to 0,70, I2 =70,3%)).	⊕○○○ Väga madal ^b	OLULINE
----------------	-----------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	---	---------------------------------	---------

RR ehk risk ratio (Bisfosfonaatide võime vähendada varasema osteoporootilise lülisambamurru olemasolul sekundaarse osteoporootilise lülisambamurru riski)

15 ⁵	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^e	väike	väike	puudub	Metaanalüüsis analüüsiti 15 randomiseeritud uuringu andmeid, kus populatsiooniks oli 6841 inimest, nende seas peamiselt postmenopausaalsed naised, keskmine vanus 70 aastat. Leiti, et bisfosfonaatide kasutamine peale primaarset osteoporootilist lülumurdu vähendas sekundaarse osteoporootilise lülumurru riski (RR 0,53 (95% CI (0,47-0,59), I2=98%). Olulise riski languse andsid ka teised ravimite grupid (etidronaat, alendronaat, risedronaat, pamidronaat, SERM ehk selektiivsed östrogeeni retseptori modifitseerijad ning PTH ehk paratüreoid hormoon).	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^e	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	---	-------------------------------	------------

RR ehk risk ratio (Bisfosfonaatide võime vähendada varasema osteoporootilise mitte-lülisambamurru olemasolul sekundaarse osteoporootilise mitte-lülisambamurru riski)

6 ⁵	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^f	väike	väike	puudub	Metaanalüüsis analüüsiti 6 randomiseeritud uuringu andmeid, kus populatsiooniks oli 4295 inimest, nende seas peamiselt postmenopausaalsed naised, keskmine vanus 70 aastat. Leiti, et bisfosfonaatide kasutamine peale primaarset osteoporootilist mitte-lülisambamurdu vähendas sekundaarse osteoporootilise mitte-lülumurru riski (RR 0,59 (95% CI (0,49-0,73), I2=99,4%). Olulise riski languse andsid ka teised ravimite grupid (etidronaat, alendronaat, risedronaat, pamidronaat, SERM ehk selektiivsed östrogeeni retseptori modifitseerijad ning PTH ehk paratüreoid hormoon).	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^f	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	--	-------------------------------	------------

RR ehk risk ratio (Osteoporootilise luumurrurisk eelneva luumurru puhul)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
11 ⁶	vaatlusuuringud	väike	väga suur ^a	väike	väike	puudub	Metaanalüüsis analüüsiiti 11 kohortuuringu tulemusi, mis olid läbi viidud erinevates riikides. Kõigi kohortuuringute peale kokku oli 60161 inimest, kellest 75% olid naised, ülejäänud olid mehed. Keskmine vanus oli 62,9 aastat.Leiti, et varasem murd on tõstab oluliselt uue osteoporootilisemurru riski vaatamata luutiheduse väärtusele (RR 1,86 (95% CI 1,72-1,98)).	⊕○○○ Väga madal ^b	KRIITILINE

OR ehk odds ratio (Lülisamba murru tõenäosus varasema murru esinemisel)

1 ⁷	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Juhuslikustatud kaksikpimendatud platseebo kontrollitud populatsiooni põhine uuring viidi läbi 11 erinevas Ameerika Ühendriikide linnas aastatel 1992-1999. Uuringusse kaasati 6457 naist vanuses 55-80 aastat. Uuringus leiti, et naistel, kellel oli varasemalt olnud vähemalt üks lülilmurd, nendel oli uue lülimurru esinemissagedus 15%, OR 3,0 (95% CI 2,2-4,1) võrreldes naistega, kellel ei olnud varasemalt lülilmurdu, kellel uue lülimurru esinemissagedus oli 3,8%, OR 1.0 (võetud referentsväärtuseks). Mida rohkem lülimurde oli patsiendil varasemalt olnud, seda suuremaks kasvas ka uue lülimurru esinemissagedus.	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^b	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	-------------------------------	------------

OR ehk odds ratio (Alendronaadi võime vähendada uue lülisambamurru esinemissagedust)

1 ⁷	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Juhuslikustatud kaksikpimendatud platseebo kontrollitud populatsiooni põhine uuring viidi läbi 11 erinevas Ameerika Ühendriikide linnas aastatel 1992-1999. Uuringusse kaasati 6457 naist vanuses 55-80 aastat, kellest osa said alendornaati 5mg ja osa samasuguse välimusega platseebot. Uuringus leiti, et alendronaati kasutanud naistel, kellel oli varasemalt üks või rohkem lülilmurd, oli esinemissagedus praktiliselt poole võrra väiksem (7,9%, OR 2,9(95% CI 1,9-4,3)) võrreldes naistega, kellel oli samuti olnud varasemalt üks või enam lülilmurd, kuid kes said platseebot (15%, OR 3,0 (95% CI 2,2-4,1)).	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^b	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	-------------------------------	------------

CI: confidence interval

Selgitused

- a. Metaanalüüsis kasustati kokku 53 uuringut, millest 44 uuringuga tehti kohandamata meta-regressiooni mudelid ja 38 uuringuga tehti kohandatud (sugu, keskmine vanus, vanuse vahemik, global quality=uuringu kvaliteet?) meta-regressiooni mudelid. Selle tulemusnäitaja puhul kaasati 34 uuringut meta analüüsi.
- b. Reieluumurru (hip fracture) puhul FRAX koos luutihedusega I2=90.9%, FRAX ilma luutiheduseta I2=98.9% ja osteoporootilise murru (major osteoporotic fracture) puhul FRAX koos luutihedusega I2=79.5%, FRAX ilma luutiheduseta I2=96.9% ehk heterogeensus (varieeruvus) erinevate uuringute tulemustes selle tulemusnäitaja kohta on olnud väga suur.
- c. Üldiselt olid kolme võrreldava uuringu tulemused heterogeensed. Reieluumurru (hip fracture) korral FRAX ilma luutiheduseta I2=89,2%, FRAX koos luutihedusega I2=92,7%. Muu osteoporootilise murru korral (fragility/major osteoporotic fracture) FRAX ilma luutiheduseta I2=50,4%, FRAX koos luutihedusega oli eelnevalt teistest üsna homogeenne I2=0.0%.
- d. Heterogeensus (I2) mõõdukas või suur. Leiti, et osteoporootilisemurru (major osteiporotiv fracture) puhul suutis FRAX koos luutihedusega hinnata murruriski paremini (AUC 0,67 (95% CI, 0,66-0,67, I2 =47.1%)) kui FRAX ilma luutiheduseta (AUC 0,69 (95% CI, 0,69 to 0,70, I2 =70,3%)).
- e. Bisfosfonaatide kasutamisel eelneva osteoporootilise lülisambamurru olemasolul sekundaarse haprasmurruriski vähenemise hindamisel oli uuringute heterogeensus suur I2= 98%, p<0.0001.
- f. Bisfosfonaatide kasutamisel eelneva osteoporootilise mitte-lülisambamurru olemasolul sekundaarse haprasmurruriski vähenemise hindamisel oli uuringute heterogeensus suur I2= 99.4%, p<0.0001.
- g. Limitation lõigus mainitakse, et tõenäoliselt esineb heterogeensus, kuid seda pole täpsemalt mõõdetud, seega ei saa meie seda hinnata.
- h. Randomiseerimise ja pimendamise protsesse ei ole metoodika osas lahti seletatud, seetõttu ei saa kindlalt hinnata nihke riski väikseks.

Viited

- 1.Leslie WD, Morin S,Lix LM,Johansson H et al. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice.Osteoporos Int; 2012.
- 2.Beaudoin C, Moore L,Gagné M,Bessette L et al. Performance of predictive tools to identify individuals at risk of non-traumatic fracture: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression.Osteoporosis International; 2019.
- 3.Gates, M, Pillay, J, Nuspl, M,et.al. Screening for the primary prevention of fragility fractures among adults aged 40 years and older in primary care: systematic reviews of the effects and acceptability of screening and treatment, and the accuracy of risk prediction tools.Systematic Reviews; 2023.
- 4.Viswanathan M, Reddy S,Berkman N et al. Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force.JAMA; 2018.
- 5.Saito T, Sterbenz JM,Malay S,et al. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis.Osteoporos Int; 2017.
- 6.Kanis JA, Johnell O,De Laet C,et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk.2004.
- 7.Nevitt MC, Ross PD,Palermo L et al. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures.The Fracture Intervention Trial Research Group; 1999.