

# Osteoporoosi varase avastamise projekti laiendamise vajaduse analüüs.

10.august 2008  
Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut

Tellijä:  
Eesti Haigekassa

Meeskond:  
Mikk Jürisson, Londoni Hügieeni ja Troopilise Meditsiini Kool, rahvatervise magistrant  
Anneli Uusküla, TÜ Tervishoiu Instituut, juhataja  
Andres Võrk, TÜ Rahvamajanduse Instituut, teadur  
Konsultant: Riina Kallikorm, TÜ sisekliinik, dotsent

## Definitsioonid.

**Osteoporoos:** osteoporoos (OP) on süsteemne luukoe haigus, mida iseloomustab luukoe massi vähenemine ja selle mikroarhitektuuri lagunemine ning mille tulemuseks on haprad luud ja suurenenud luumurru risk isegi väikse trauma korral. OP on multifaktoriaalse etioloogiaga krooniline haigus, mis kulgeb tavaliselt varjatult ning ilmneb kliiniliselt alles luumurruna (1).

Vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) definitsioonile diagnoositakse OP, kui luu mineraalne tihedus (LMT) mõõdetuna lülisamba, puusa või randme piirkonnas on võrdne või madalam kui 2,5 standardhälvet (SD) tervete noorte (18-30 a.) naiste LMT keskmisest tasemest, või kui varem on esinenud mittetraumaatilisi luumurde (2,3).

**Osteopeeniad** diagnoositakse, kui LMT tase (T-skoor) jääb vahemikku (-1) – (-2,5) SD (3).

**T-skoor** näitab standardhälbe suurust noorte tervete naiste LMT keskmisest tasemest (3).

**LMT** (luu mineraalne tihedus ehk luumass) – näitaja, mis iseloomustab mineraalide (eelkõige kalsiumi) hulka luukoes (4)

**DXA / DEXA** (Dual energy X-ray absorptiometry): tehnoloogia LMT määramiseks puusa või lülisamba piirkonnast, oma täpsuse tõttu eelistatavim tehnoloogia (5).

## Sõeluuring

Asümptomaatiliste inimeste uurimine selleks, et eristada inimesed, kellel tõenäoliselt on sõeluuringu objektiks olev haigus inimestest, kellel tõenäoliselt seda haigust ei esine. Inimesi, kellel tõenäoliselt on see haigus, uuritakse edasi lõpliku diagnoosi määramiseks. Sõeluuringu eesmärk on vähendada teatavast haigusest põhjustatud haigestumust või suremust selles osalevate inimeste seas.

## **Analüüsi taust.**

Osteoporoos (OP) – massiivne luukoe kadu – on süsteemne haigus, mida iseloomustab luutugevuse vähenemine ja luumurdude tekke suurenenud risk (6).

OP esineb sagedamini naistel, eriti vanematel naistel kõrgema elatustasemega riikides (7). OP-le on iseloomulikud reieluukaela, kodarluu distaalse osa ja lülisamba murrud (6, 7). Luumurdude riski suurendavad luumassi kaoga seostatavad iseloomulikud riskifaktorid nagu vähene kehaline aktiivsus, suitsetamine, madal kehakaal ja kehamassiindeks, eelnevad luumurrud ja kortikosteroidravi anamneesis, aga ka luumassi kaoga mitteseostatavad faktorid nagu kukkumised, alkoholi tarvitamine ja vaegnägemus (7).

OP ja luumurrud on oluline rahvatervise probleem, mis põhjustab elukvaliteedi langust (raskendatud liikuvus, enese eest hoolitsemise ja igapäevaste tegevuste piiratus, hirmud) ning haigestumuse ja enneaegse suremuse kasvu. AINUÜKSI Euroopa Liidus esineb umbes 1700 osteoporoosilist luumurdu päevas, 650 000 murdu aastas (7). Osteoporoosi ennetuseks soovitatakse tervet eluviisi, mõõdukat kehalist koormust, mittesuitsetamist ning vajaliku koguse kaltsiumi ja D-vitamiini tarbimist. Vähendamaks luumurru riski, soovitatakse kõrge luumurruriskiga patsientidele kukkumise vältimist ja adekvaatset ravi. Seoses elanikkonna vananemisega on viimasel ajal maailmas kaalutud osteoporoosi sõeluuringu sisseviimist, et vähendada luumurdude esinemissagedust kogurahvastikus (7).

Alates 2002. aastast toimib EHK finantseerimisel „OP varase avastamise projekt”, mille sihtrühmaks on põletikulisi reumaatilisi haigusi põdevad haiged. Selles riskirühmas on osteoporoosi esinemissagedus suurem võrreldes kogurahvastikuga, ent projekti sihtrühm on väga piiratud (alla 1400 haige aastas). Projekti raames viiakse läbi patsientide luude mineraalse tiheduse mõõtmine ning normist erineva leiu puhul teostatakse eluviisi nõustamine, sh võimalusel ravivõimlemise õpetamine. Luutiheduse hindamise aparatuuri olemasolust tingituna teostatakse uuringuid vaid Tallinna, Tartu ja Pärnu haiglates. Projekti koordineerib Eesti Reumaliit ([www.reumaliit.ee](http://www.reumaliit.ee)). PRAXISE poolt 2006. aastal teostatud „OP varase avastamise projekti” hindamisaruande ettepanekud sisaldasid ettepanekut laiendada skriiningu sihtrühma reumatoloogilistelt patsientidelt "konkreetsetele sihtgruppidele", uuringu tulemuste dünaamilise jälgimise parandamist ning ettepanekut vaadata üle sõeluuringu rahastamise põhimõtted ja vajadus, sh kaaluda haigusspetsiifiliste uuringute kättesaadavuse tagamist läbi reumatoloogia ambulatoorse eelarve suurendamise (8).

## **Analüüsi eesmärk.**

Vastavalt Eesti Haigekassa ja Tartu Ülikooli lepingu nr 2-22/28 muudatusele nr 2-22/28-2 22. veebruarist 2008 on käesoleva analüüsi eesmärgiks defineerida osteoporoosi sõeluuringu laiendatud sihtrühm ning selgitada välja uuringu võimalik efektiivsus.

Esitame järgmise sisulise raporti:

1. Sõeluuringu objektiks oleva haiguse (OP) ning sellega seotud tüsistuste (*ing k outcome*)
  - 1.1. levimus ja uute juhtude esinemissagedus;
  - 1.2. etioloogilised ja patogeneetilised mehhanismid
2. Sõeluuringu objektiks oleva haiguse (OP) laiendatud sihtrühma defineerimine
3. Sõeluuringuga tuvastatava haiguse prekliinilise faasi olemasolu
  - 3.1. sõeluuringu meetodite olemasolu prekliinilise faasi väljaselgitamiseks
    - 3.1.1. Riskiprofiili küsimustikud
    - 3.1.2. LMT määramine (erinevad instrumentaalsed meetodid), nende efektiivsus prekliinilises faasis oleva haiguse olemasolu kindlaksmääramisel maailmapraktika näitel
4. Sõeluuringu meetodite võimalikud riskid, kõrvalmõjud, võimalik intervall, aktsepteeritavus sihtrühma poolt
  - 4.1. Negatiivsed kõrvaltoimed
  - 4.2. Positiivsed kõrvaltoimed
  - 4.3. Sõeluuringu intervall ning aktsepteeritavus sihtrühma poolt
5. Sõeluuringu efektiivsus luumurdude / suremuse riski vähendamisel (kas skriininguga on võimalik ennetada haigust (luumurdu) ja/või vähendada suremust?).
6. Sõeluuringul avastatud prekliinilises faasis oleva haiguse ravi olemasolu, ravi efektiivsus ja tõenduspõhisus.
7. Diskussioon
8. Kokkuvõte
9. Huvide konflikti ütlus
10. Kasutatud kirjandus

Juhul, kui osteoporoosi laiendatud sõeluuring osutub meditsiinilisest aspektist otstarbekaks, töötada välja meetod uuringu kuluefektiivsuse hindamiseks Eesti tingimustes.

Analüüsi meetodika: teadus- ja erialakirjanduse analüüs, vajadusel administratiivsete andmebaaside väljavõtete analüüs haiguskoormuse hindamiseks (Eesti Haigekassa, Sotsiaalministeerium).

## Sõeluuringu rakendamise põhimõtted ja tingimused.

Sõeluuringu kui haiguse kontrollistrateegia soovitamise eelduseks on vastavus mitmetele põhilistele kriteeriumitele.

*Wilsoni ja Jungeri klassikalised kriteeriumid sõeluuringu rakendamiseks (WHO kriteeriumid sõeluuringule) (9,10):*

1. Otsitav haiguslik seisund peab olema tähtis terviseprobleem.
2. Diagnoositud haigusega patsientidele peab olema tunnustatud ravi.
3. Diagnoosimise vahendid ja ravi peaksid olema kättesaadavad.
4. Vajalik on äratuntav varjatud kulgemise või varaste sümptomite faasi olemasolu.
5. Tuleb läbi viia vastav test või läbivaatus.
6. Test peab olema elanikele vastuvõetav.
7. Haigusliku seisundi areng, sealhulgas areng varjatud kulgemise faasist haigestumiseni, peab olema piisavalt selge.
8. Vajalikud on kokkulepitud normid selle kohta, keda käsitleda patsientidena; haigusjuhu kindlakstegemine peab olema jätkuv protsess, mitte ühekordne lõplik projekt.
9. Haigusjuhuga (sealhulgas diagnoosimise ja diagnoositud patsientide ravimise) seotud kulud peaksid olema võimalike tervishoiu kogukulutuste suhtes majanduslikult tasakaalustatud.
10. Sõeluuringu programmi tõhusus peab olema teaduslikult tõestatud.

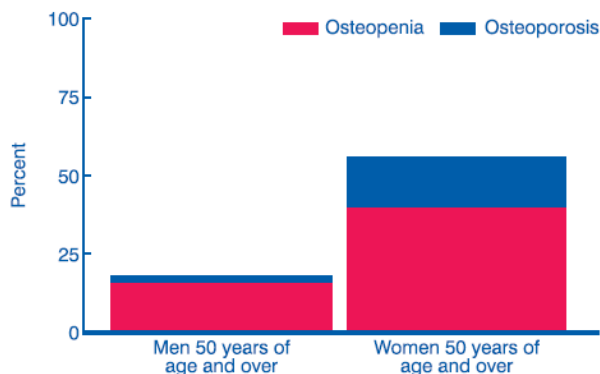
### 1. Sõeluuringu objektiks oleva haiguse ning sellega seotud tüsistuste

#### 1.1. levimus ja uute juhtude esinemissagedus

(WHO 1. kriteerium sõeluuringule)

Üks esimesi OP levimusuuringuid, mis teostati LMT taseme määramise alusel DXA meetodiga, oli NHANES III uuring (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES, USA). 1998. aastal avaldatud uuring näitas, et OP esines põhiliselt naistel. 15% Ameerika Ühendriikides elavatest üle 50 aastastest naistest esines osteoporoosiline LMT tase. Osteopeenia diagnoositi 41% naistest (NHANES, 2002, USA, <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/databriefs/osteoporosis.pdf>):

Prevalence of low femur bone density:  
United States 1988–94



Samast uuringust nähtus, et OP levimus on kõrgem valgel rassist (3):

**Table 2. Prevalence of Low Femoral Neck Bone Density in U.S. Women Over Age 50 (DXA)**

Race	Osteopenia (-2.5<T-score<-1.0)		Osteoporosis (T-score < -2.5)	
	Prevalence (%)*	Millions**	Prevalence (%)*	Millions**
All	40	14	15	5
NHW	41	12	15	5
NHB	28	0.9	8	0.3
MA	38	0.3	16	0.1

\*Age adjusted to 1980 U.S. Census

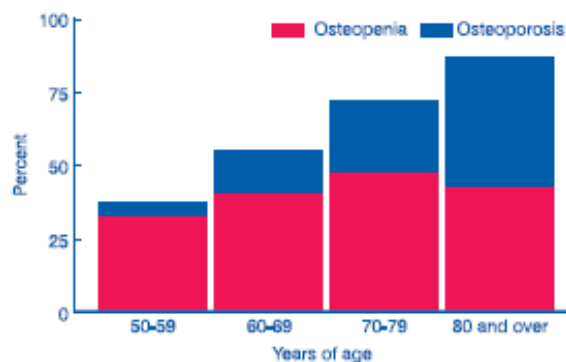
\*\* Undercount adjusted estimates from March 1990 & 1993 Current Population Surveys

Note: Data taken from NHANES III Looker (1998).<sup>13</sup>

DXA indicates dual-energy X-ray Absorptiometry; MA, Mexican American; NHB, non-Hispanic black; NHW, non-Hispanic white.

OP levimus korreleerub positiivselt vanuse tõusuga. OP levimus on tõusnud eelkõige postmenopausaalses eas, üle 50- aastaste naiste hulgas (3,6,7). NHANES III uuringus on nähtav selge positiivne korrelatsioon madala LMT ja vanuse vahel:

**Figure 2. Prevalence of low femur bone density in older women: United States 1988–94**



1995. aastal Meltoni poolt teostatud uuringul selgus, et kui 50-59-aastasel naistel diagnoositi OP kuni 15%, siis üle 80-aastastest naistest oli OP juba 70% (mõõdetud mitte DXA, vaid teiste tehnoloogiate (DPA, SPA) abil) (3):

**Table 3. Osteoporosis Prevalence (%) in White Women in the U.S. Over Age 50 by Decade (DPA and SPA)\***

Age	Spine	Hip	Wrist	At spine, hip, or wrist
50 – 59	7.6	3.9	3.7	14.8
60 – 69	11.8	8.0	11.8	21.6
70 – 79	25.0	24.5	23.1	38.5
≥80	32.0	47.5	50.0	70.0
All	16.5	16.2	17.4	30.3

\*Data taken from Melton (1995).<sup>14</sup>

Note: DPA indicates dual photon absorptiometry; SPA, single photon absorptiometry.

Osteoporoosi iseloomulikuks kliiniliseks väljenduseks on luumurrud, mille risk LMT madala taseme puhul on oluliselt tõusnud ning mis on otseses seoses enneaegse suremuse tõusuga (12):

#### **Osteoporosis and Risk of Hip Fracture in Men and Women: A Comparison**

<i>Factor</i>	<i>Men</i>	<i>Women</i>
Peak bone mass <sup>5,7</sup>	10 to 12 % greater than in women	
Lifetime risk of hip fracture at age 50 <sup>3</sup>	6 %	17.5 %
Sex distribution of hip fractures worldwide <sup>3,7</sup>	30 %	70.0 %
U.S. incidence of hip fracture at age 65 <sup>3</sup>	4 to 5 per 1,000	8 to 10 per 1,000
Mortality from hip fracture <sup>7</sup>	31 %	17.0 %

Osteoporoosi levimust on hinnatud ka Eestis. 2000. a publitseeritud uuringus esitati OP levimus Lõuna-Eestis elavate naiste hulgast moodustatud valimis. Uuringus osales 288 naist vanuses 20 – 79 aastat ja LMT hindamiseks kasutati ultrahelidensitomeetria abil.

Kirjeldatud OP easpetsiifiline levimus oli järgmine:

- vanuserühmas 20-39 aastat OP ei leitud,
- vanuserühmas 40-49 aastat leiti OP 3% (2/66) naistest,
- vanuses 50-59 aastat 13% (7/53),
- vanuses 60-69 aastat 35% (19/54),
- vanuses 70-79 aastat 50%.

Kokku leiti naistel vanuses 50-79 aastat OP 31,6% uuritustest (13). Uuringus ei täpsustatud valikuraami ja vastanute määra, mistõttu ei saa välistada selektsioonihälvet. Samuti ei ole esitatud levimushinnangute usaldusintervalle.

Põhja-Eesti levimusandmed pärinevad 2003. aastast, mil seales osteoporoosikliinikus 2711 järjestikusel üle 50-aastastel naispatsiendil määrati LMT DXA meetodiga. OP diagnoositi 20,4% ja osteopeeniat 40,9% uuritustest, seega märkimisväärselt vähem kui eelnevas Lõuna-Eesti OP levimusuuringus, ning seda vaatamata võimalikule selektsioonihälbele (ise kliinikusse pöördujatel võiks eeldada kõrgemat OP levimust) (6).

Tingituna erinevatest uuritavate populatsioonidest, uuringu läbiviimise (valimi moodustamise) viisist ning läbiviidud mõõtmiste metoodikast (LMT hindamise piirkond, tehnoloogia), on erinevused OP levimuse uuringutulemustes sagedased. Eelpool esitatu mõjutab uuringu tulemuste valiidsust ja tulemuste üldistatavust ning raskendab uuringute vahelisi võrdlusi.

Siiski võib kirjanduse põhjal järeldada, et OP esinemisel on olulised vanuselis-soolised erinevused. OP esineb eelkõige postmenopausaalsel naistel ning selle levimus tõuseb oluliselt vanuse tõustes.

## **1.2. Etioloogilised ja patogeneetilised mehhanismid**

(WHO 7. kriteerium sõeluuringule)

Patofüsioloogia: OP tekib pärilike ja keskkonnafaktorite koosmõjul ning seda iseloomustab kiire luumassi vähenemine. Põhilisteks riskifaktoriteks on dieet, rass, sugu, elustiil, istuv eluviis ning ravimid. OP liigitatakse primaarseks ja sekundaarseks. Esmane OP jaguneb 1. ja 2. OP tüübiks, sekundaarne OP liigitub aga 3. OP tüübiks.

Postmenopausaalne ehk 1. tüüp on põhjustatud östrogeeni ja testosterooni puudulikkusest, mis põhjustab kiirendatud luumassi kadu sõltumata east. Patogeneesis on tähtis roll osteoklastide poolt põhjustatud luukoe resorptsioonil, mille intensiivsus ületab luukoe moodustamise osteoblastide poolt. Menopausi järgselt 5-7 aasta jooksul väheneb naiste

luumass keskmiselt 1-5% aastas ja võib viia trabekulaarse luustruktuuri moodustumiseni, millega seostub luumurdude riski suurenemine.

On tõestatud, et östrogeenide puudulikkus muudab luukoe tundlikumaks paratüreoihormooni (PTH) toime suhtes, mis viib suurenenud kaltsiumi väljaviimisele luukoest, vähenenud kaltsiumi ekskretsioonile neerude kaudu ning suurenenud 1,25 dihidroksüvitamiin D (1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) sünteesile. 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> suurenenud produktsioon omakorda suurendab kaltsiumi absorptsiooni soolestikust ja resorptsiooni luustikust ning tubulaarsüsteemist, mis omakorda põhjustab negatiivse tagasiside kaudu läbi PTH vastupidise efekti. Osteoklaste mõjutavad ka tsütokiinid, nagu tuumori nekroosifaktor alfa ja interleukiinid 1 ja 6, mille produktsioon mononukleaaride poolt suguhormoonide defitsiitsuse tingimustes võib olla tõusnud.

2. tüüpi ehk seniilne OP tekib naistel ja meestel 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> puudulikkuse tõttu kõrges eas ning peab reieluukaela, pikkade toruluude või lülisamba murdudega.

2.tüüp ehk sekundaarne OP tekib teiste põhihaiguste ja/või ravi tüsistusena (nt. pikaajalise glükokortikoidhormoonravi kõrvaltoimena (Coburn)).

Peamised sekundaarse OP põhjused on loetletud allolevas tabelis (14).

Medical diseases	Medications
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hyperthyroidism</li><li>• Hyperparathyroidism</li><li>• Glucocorticoid excess</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glucocorticoids</li><li>• Anticonvulsants</li><li>• Drugs that induce hypogonadism</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gastrointestinal malabsorption</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Excessively high levels of oogenous thyroid hormone</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rheumatoid arthritis</li><li>• Liver disease</li></ul>	

## 2. Sõeluuringu objektiks oleva haiguse laiendatud sihtrühma defineerimine (WHO 8. kriteerium sõeluuringule)

Teoreetiliselt peaksid skriiningus osalema kõik menopausaalsed naised ja mehed alates teatud vanusest. See paneks tervishoiusüsteemile väga suure töökoormuse ja finantskohustuse.

Arvestades eelnevat, on OP sõeluuringu potentsiaalse sihtrühma valiku kriteeriumiteks:

1. vanus: sõeluuringu alumist eapiiri on raske määrata, kuna puuduvad tõendus põhised uuringud ning kogemused mass-skriininguga on äärmiselt piiratud. Ülemine eapiir ilmselt puudub, kuna eeldatavasti korreleeruvad nii sõeluuringu efektiivsus kui ka kulu-efektiivsus positiivselt patsiendi vanusega.
2. sugu: naised, eelkõige postmenopausaalses perioodis (loomulik menopaus, iatrogenne)
3. pärilikkus, elustiil
4. teised (põhi-) haigused ja ravimid

Omapoolsed soovitusel sihtrühma defineerimiseks on esitanud Rahvusvaheline osteoporoosi fond omapoolse olulise klausliga: "soovitused kehtivad naiste osas ja uuring ei ole näidustatud juhul kui uuringu tulemus ei mõjuta raviotsust" (15):



**Box 3. The recommendations of the National Osteoporosis Foundation on who should receive bone mineral density testing**  
They apply only to women, and testing is never indicated unless the results could influence a treatment decision

- (1) All postmenopausal women under age 65 who have one or more additional risk factors for osteoporotic fracture (other than menopause)
- (2) All women aged 65 and older regardless of additional risk factors
- (3) Postmenopausal women who present with fractures (to confirm diagnosis and determine disease severity)
- (4) Women who are considering therapy for osteoporosis, if bone mineral density testing would facilitate the decision
- (5) Women who have been on hormone replacement therapy for prolonged periods

### 3. Sõeluuringuga tuvastatava haiguse prekliinilise faasi olemasolu (WHO 4. kriteerium sõeluuringule)

Rakendades järgnevat OP definitsiooni: "OP on süsteemne luukoe haigus, mida iseloomustab luukoe massi vähenemine ja selle mikroarhitektuuri lagunemine ning mille tulemuseks on haprad luud ja suurenenud luumurru risk isegi väikse trauma puhul. OP on multifaktoriaalse etioloogiaga krooniline haigus, mis kulgeb tavaliselt varjatult ning ilmneb kliiniliselt alles luumurruna" (Hobarn) ning käsitledes OP kui luumurru prekliinilist faasi, eeldame, et haigusel (OP-luumurd) on prekliiniline faas (LMT langus), mida saab sõeluuringul määrata erinevate võimalike meetoditega.

*Kas LMT hindamine prognoosib luumurru riski?*

Osteoporoos ei ole luumurdude ainsaks põhjuseks ning luumurrud ei esine kõigil osteoporoosiga patsientidel. Oma metaanalüüsis uuringutes, mis käsitlevad LMT-d kui võimalust prognoosida osteoporoosiliste luumurdude esinemist, näitasid Marshall et al., et elanikkonna omistatavad riskid (Tabel 2) LMT vähenemisel 1 SD võrra madalamale noorte tervete naiste keskmisest LMT tasemest, on vahemikus 21- 36% olenevalt esinemissagedusest eluea jooksul.

**Table 3—Sensitivity, specificity, positive predictive value, and population attributable risk for a cut point in bone density of 1 SD below age adjusted mean associated with three different lifetime incidences of hip fracture. Relative risk of hip fracture is assumed to be 2.6 per 1 SD decrease in bone density**

	Lifetime incidence (%)		
	3	15	30
Sensitivity (%)	47	37	34
Specificity (%)	83	88	89
Positive predictive value (%)	9	36	58
Population attributable risk (%)	36	26	21

11 prospektiivse kohortuuringu metaanalüüs (Marshall jt.) näitas statistiliselt olulist negatiivset korrelatsiooni LMT taseme ja luumurru riski vahel. Uuringust selgus, et LMT vähenemisel 1 SD võrra suurenes kõigi luumurdude risk alates 50. eluaastast 1,4 – 1,6 korda, mis kinnitas LMT taseme luumurdu ennustavat võimet. Analüüs näitas samuti, et DXA abil määratud reieluukaela LMT langus oli seotud suurema reieluukaela murru riskiga kui teistel kohtadel määratud LMT langus (LMT 1 SD langusel luumurru RR=2,6; 95% CI 2,0-3,5) (16). Viimase eelduse abil arvutati DXA tundlikkus ja spetsiifilisus reieluukaela murru suhtes:

**Table 2—Summary of meta-analysis: relative risk (95% confidence interval) of fracture for 1 SD decrease in bone density below age adjusted mean**

Site of measurement of bone density	Fracture type			
	Forearm	Hip	Vertebral	All
<b>Measurement by methods other than ultrasound</b>				
Proximal radius	1.8 (1.5 to 2.1) <sup>14-17 23-30</sup>	2.1 (1.6 to 2.7) <sup>14-17 23-30</sup>	2.2 (1.7 to 2.6) <sup>14 15 18-22 30</sup>	1.5 (1.3 to 1.6) <sup>*14-17 23-32 37 38</sup>
Distal radius	1.7 (1.4 to 2.0) <sup>16 17 23-30</sup>	1.8 (1.4 to 2.2) <sup>16 17 23-30</sup>	1.7 (1.4 to 2.1) <sup>16-22 30</sup>	1.4 (1.3 to 1.6) <sup>*16 17 23-30 33</sup>
Hip	1.4 (1.4 to 1.6) <sup>23-30</sup>	2.6 (2.0 to 3.5) <sup>23-30</sup>	1.8 (1.1 to 2.7) <sup>30</sup>	1.6 (1.4 to 1.8) <sup>*23-30 35</sup>
Lumbar spine	1.5 (1.3 to 1.8) <sup>23-30</sup>	1.6 (1.2 to 2.2) <sup>23-30</sup>	2.3 (1.9 to 2.8) <sup>18-30</sup>	1.5 (1.4 to 1.7) <sup>18-30 35</sup>
Calcaneus	1.6 (1.4 to 1.8) <sup>23-29</sup>	2.0 (1.5 to 2.7) <sup>23-29</sup>	2.4 (1.8 to 3.2) <sup>18-22</sup>	1.5 (1.3 to 1.8) <sup>23-29 36</sup>
All	1.6 (1.5 to 1.7) <sup>14-17 23-30</sup>	2.0 (1.7 to 2.4) <sup>14-17 23-30</sup>	2.1 (1.9 to 2.3) <sup>14-30</sup>	1.5 (1.4 to 1.6) <sup>*14-33 35-38</sup>
<b>Measurement by ultrasound</b>				
Calcaneus		2.2 (1.8 to 2.7) <sup>23-29 34</sup>	1.8 (1.5 to 2.2) <sup>18-29</sup>	1.5 (1.4 to 1.7) <sup>23-29</sup>

\*Test of homogeneity rejected (P<0.05).

Marshall võrdles LMT languse murdu ennustavat võimet ka teiste sõeluuringute haigust ennustava võimega ning leidis, et see on isegi tugevam kui vererõhu või kolesteroolitaseme haigust ennustav võime. Nimelt tõuseb 1 SD LMT langusel reieluukaela murru risk 2,6 korda, mis on enam kui ajuinfarkti riski tõus naistel 1 SD diastoolse vererõhu tõusu puhul või südame isheemiatõve riski tõus 1 SD üldkolesterooli taseme tõusul:

**Table 4—Relative risk of fracture for 1 SD decrease in bone density compared with relative risks in women for stroke and coronary heart disease**

Age (years)	Risk of hip fracture for 1 SD decrease in bone density at hip	Risk of any fracture for 1 SD decrease in bone density at any site	Risk of stroke for 1 SD increase in diastolic blood pressure	Risk of coronary heart disease	
				For 1 SD increase in serum cholesterol concentration	For smoking*
30-39			2.2		
40-49			2.1	1.5	1.7
50-59			1.8	1.4	1.7
60-69			1.7	1.2	1.7
70-79	2.6	1.5	1.4		
80-89			1.3		

\*Comparing smoking 10-14 cigarettes a day with not smoking (comparable to 1 SD difference in smoking habits).

Mitmed avaldatud uuringud on uurinud vaid testi sensitiivsust, ehk kas LMT määramise abil on võimalik õigesti ennustada luumurru riski tulevikus. 2005. aastal viidi läbi uus 12 kohortuuringu metaanalüüs, mis haaras umbes 39 000 mees- ja naispatsiendi andmeid (17). Uuring kinnitas, et luumurru risk tõuseb keskmiselt 1,53 korda LMT 1 SD langusel noorte tervete naiste keskmisest LMT tasemest, ning et luumurru risk tõuseb eaga. Samuti tõestati korduvalt, et madal reieluukaela LMT on seotud kõrge reieluukaela murru riskiga:

TABLE 3. GRADIENT OF RISK (RR/SD) FOR OSTEOPOROTIC FRACTURE IN MEN AND WOMEN

Age (years)	Men		Women		Men and women	
	Risk ratio	95% CI	Risk ratio	95% CI	Risk ratio	95% CI
50	1.27	1.13-1.42	1.22	1.07-1.39	1.37	1.23-1.52
55	1.31	1.19-1.45	1.27	1.14-1.41	1.40	1.29-1.52
60	1.36	1.26-1.47	1.32	1.21-1.44	1.43	1.34-1.53
65	1.41	1.33-1.51	1.38	1.28-1.48	1.45	1.37-1.53
70	1.49	1.41-1.58	1.46	1.37-1.56	1.49	1.42-1.57
75	1.59	1.50-1.68	1.57	1.48-1.67	1.57	1.50-1.66
80	1.66	1.57-1.76	1.66	1.56-1.76	1.62	1.54-1.71
85	1.66	1.54-1.78	1.65	1.53-1.79	1.54	1.44-1.63
All ages	1.60	1.43-1.79	1.53	1.46-1.62	1.55	1.47-1.62

TABLE 4. GRADIENT OF RISK (RR/SD) FOR HIP FRACTURE IN MEN AND WOMEN COMBINED BY AGE

Age (years)	RR	95% CI
50	3.68	2.61-5.19
55	3.35	2.51-4.47
60	3.07	2.42-3.89
65	2.89	2.39-3.50
70	2.78	2.39-3.23
75	2.58	2.30-2.90
80	2.28	2.09-2.50
85	1.93	1.76-2.10

Gradients decreased significantly with age.

Nelsoni läbiviidud metaanalüüs, mis hõlmab 15 prospektiivset uuringut, sealhulgas Study for Osteoporosis Fractures (SOF), Epidemiologie de L'Osteoporose (EPIDOS), Hawaii Osteoporosis Study (HOS), kaks uuringut Aberdeenist Shotimaalt, kaks Hollandist, üks

Modenast, Itaaliast ning üks Kuopiost, Soomest uuris eraldi DXA abil mõõdetud reieluukaela LMT languse ja reieluukaela murru seost. LMT langus 1 SD võrra suurendas reieluukaela murru riski SOF uuringus 2,6 korda (95%CI 1,9-3,8) ja Rotterdami uuringus 2,5 korda (95% CI 1,8-3,6), mis korreleerub Marshalli ja Johnelli andmetega (3).

Lisaks uuris Nelson reieluukaela LMT ja murru ajalist seost ning järeldas, et kohordi keskmise patsiendi 2-aastane reieluukaela murru risk on LMT osteoporoosiliste väärtuste puhul kuni 2,3%, osteopeeniliste väärtuste puhul aga vaid 0,46% (3). Seega tõestas ta, et reieluukaela osteoporoosiline LMT väärtus on tähtis indikaator lühiaegse reieluukaela riski määramisel.

Täna võime üldistada, et

- LMT langus ennustab kõigi luumurdude riski ning
- madal reieluukaela LMT tase ennustab kõrget reieluukaela murru riski kahe aasta jooksul

### *3.1. Sõeluuringu võimalike meetodite olemasolu haiguse prekliinilise faasi väljaselgitamiseks.*

Haiguse prekliinilise faasi (OP) väljaselgitamiseks on erinevad võimalused. (WHO 5. kriteerium sõeluuringule )

#### *3.1.1. Riskiprofiili küsimustikud*

Järgmisi riskifaktoreid on jätkuvalt seostatud madala LMT ja luumurdude esinemissageduse tõusuga: kõrgem vanus, valge rass, madal kehamass või kehamassi langus, hormoonasendusravi mittekasutamine, istuv eluviis, eelnevad luumurrud, suitsetamine, vähene päikesevalgus, luumurrud vanematel, kortikosteroidravi, sage kukkumine, alkoholi ja kohvi liigtarbimine, madal kaltsiumi ja D-vitamiini kogus toidus, (3,7). Vähem on uuritud, kuidas nende riskifaktorite mõõtmine aitaks määrata madala LMT ja luumurru riski.

Kuna haigus-spetsiifilised instrumendid on reeglina tavaliselt tundlikud haigusega seotud muutustele ja võimaldavad jälgida haiguse arenemist ajas, siis ideaalvariandina võimaldaks OP riski määramine valideeritud ja täpsete küsimustike abil efektiivset ja kulu-efektiivset sõeluuringut laiale riskigrupile. Samas ei võimalda haigus-spetsiifilised instrumendid elukvaliteedi võrdlust teiste haigustega ega kulu-tõhususe analüüsi läbiviimist, tihti ei ole nad valideeritud (s.h. kohalik valideerimine), ei arvesta patsiendi arvamust elukvaliteedi muutuse kohta, tihti puudub neil kardinaalne skaala (18).

Kõrge luumurruriskiga patsiente, keda suunata luutiheduse mõõtmisele ning kes saaks kasu osteoporoosi ravist (eeldusel, et madala LMT-ga patsiendid saavad kasu diagnoosist ja ravist), saaks leida valideeritud haigus-spetsiifiliste küsimustike abil, nagu näiteks

- Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI),
- Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST),
- Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS),
- Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE), ja
- Age, Body Size, No Estrogen (ABONE) instrument (7).

Nelson leidis 10 läbilõikeuuringut, kus püüdi leida korrelatsiooni riskifaktorite ja madala LMT vahel. Enamus uuringutest olid madala sisemise ja välise valiidsusega (Nelson). Teistest instrumentidest eraldusid oma kõrgema tundlikkuse poolest kaks, SCORE ja ORAI.

SCORE määrab madala LMT riski reieluukaedal, arvestades iga, kehamassi, hormoonasendusravi kasutust, luumurde ja kortikosteroidravi anamneesis. Erinevates uuringutes on selle instrumendi tundlikkus 91 – 99,6% ja spetsiifilisus 18-40%. Kuigi sõeluuringu puhul on esmatähtis meetodi kõrge tundlikkus, oli madala spetsiifilisuse tõttu valepositiivsete tulemuste osakaal siiski suur, mistõttu kuni 94,5% selle instrumendiga uuritutest saadeti LMT uuringule (3). Madal spetsiifilisus vähendab uuringu kulu-efektiivsust ning põhjustab valepositiivsusest tingitud elukvaliteedi langust.

ORAI arvestab vaid patsiendi vanust, massi ja määratud hormoonasendusravi, et sõeluda välja madala LMT riskiga patsiendid. ORAI tundlikkus on 94,4-97,5%, spetsiifilisus 27,8-41,4%.

OST, mis arvestab vaid vanust ja kehamassi, on osutunud suhteliselt tundlikuks instrumendiks. Tema spetsiifilisus meestel, võrreldes LMT määramise "kuldse standardi" DXA-ga, on erinevate uuringute andmetel 0,62 – 0,94, spetsiifilisus 0,46 – 0,89 (19).

2008. aasta veebruaris avaldas WHO uue FRAX-algorütmi (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) patsiendi individuaalse absoluutse luumurruriski määramiseks järgneva 10 eluaasta jooksul (20). Algorütm arvestab kliinilisi riskifaktoreid ning võiks kujuneda sama tõhusaks ja odavaks sõeluuringu instrumendiks kui Framinghami Riskiskoor kardiovaskulaarse riski hindamisel tavapraktikas (19).

Nelson leidis 4 läbilõikelist ja 4 prospektiivset kohortuuringut, mis püüdsid leida korrelatsiooni erinevate riskifaktorite ja erineva lokalisatsiooniga luumurdude vahel postmenopausaalsel naistel. Kõigi uuringute seesmine ja väline valiidsus oli madal. Instrumentide tundlikkus oli enamasti 50% (46-70%), spetsiifilisus 39-84%. Parimad tulemused saavutas Burger jt. kohortuuring aastast 1999, mis viidi läbi 5208 patsiendil ja kus vanust, sugu, liikumisabivahendi kasutamist, suitsetamist ja kehamassi arvestades (mudeli variatsioonil lisandus reieluukaela LMT) saavutati mudeli 70% tundlikkus ja 84% spetsiifilisus. Paraku ei ole seda mudelit testitud hiljem üheski prospektiivses uuringus (3).

Täna võime üldistada, et OP riskifaktorite hindamine võimaldab sedastada madala LMT-ga patsiente. Empiiriliselt kasutatakse meetodit tavapraktikas, kus perearst esmalt hindab riskifaktorite olemasolu üle 50-aastaselt naisel ning seejärel otsustab LMT mõõtmise otstarbekuse üle.

Olemasolevate valideeritud instrumentide madal spetsiifilisus ja ilmselt madal positiivne prognoosiv väärtus (PPV, positive predictive value) ei võimalda siiski meetodi kasutamist laiaulatuslikus sõeluuringus.

### 3.1.2. LMT määramine erinevate tehnoloogiate abil

Kuna vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni definitsioonile diagnoositakse OP LMT taseme alusel, on LMT määramine kujunenud OP diagnoosimise standardiks. Sõeluuringut on LMT mõõtmise teel võimalik teostada järgmiste tänapäevaste tehnoloogiate abil (3,7):

- Aksiaalsed meetodid:
  - DXA / DEXA (*ing k* dual-energy x-ray absorptiometry) LMT määramiseks kogu kehas, nn. "kuldne standard"
  - QCT (*ing k* quantitative computed tomography), kvantitatiivne kompuutertomograafia LMT määramiseks lülisamba ja randme piirkonnas,
  - CTXA (*ing k* DXA-equivalent computer tomography) LMT määramiseks vaagnapiirkonnas.
- Perifeersed meetodid:
  - QUS (*ing k* quantitative ultrasonography), kvantitatiivne ultrahelidensitomeetria distaalseks LMT mõõtmiseks kannal, randme ja sõrme piirkonnas, levinud tavapraktikas DXA piiratud kättesaadavuse korral,
  - pDXA (*ing k* peripheral dual-energy x-ray absorptiometry) ehk perifeerne DXA LMT määramiseks randme ja kannal piirkonnas,

Esimene LMT määramise meetod oli SPA (*ing k* single photon absorptiometry), mis mõõtis fotonite absorbeerimist mineraalide poolt kudedes. Uuem DXA, mille tööpõhimõte on sama, võimaldab määramist üle kogu keha, täpsemaid tulemusi, väiksemat kiirguskoormust, lühemat uuringu kestvust ja väiksemat mõjutust muude tihedamate kudede poolt. DXA tulemust väljendatakse mineraalainete koguses pinnaühiku kohta (g/cm<sup>2</sup>). QCT näitab mineraalide kogust luu mahuühiku kohta (g/cm<sup>3</sup>) ning võimaldab kompuutertomograafiliselt hinnata luu arhitektuuri ja struktuuri. Perifeersed tehnoloogiad (pDXA, QUS) on aksiaalsetest märksa odavamad (3).

Nagu eelnevalt öeldud, ei ole nende tehnoloogiate efektiivsust OP ennetuses laiapõhjalistes sõeluuringutes uuritud (3,7). Ühe uuringu tulemusel ei osutunud DXA-le eelnev pre-sõeluuring ultrahelidensitomeetriaga kulu-efektiivseks (7).

### LMT määramise tehnoloogiate täpsus

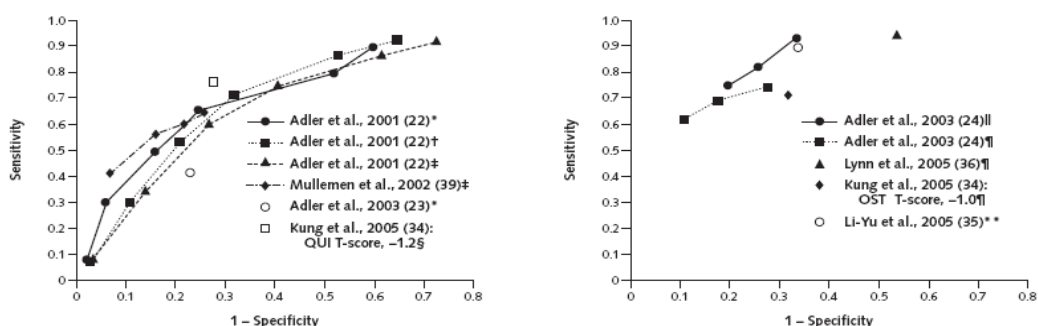
Densitomeetriliste testide täpsust on mõõdetud vaid kliinilistes uuringutes ja spetsialiseeritud OP keskustes (*ing k efficacy*), mitte aga tavapraktikas (*ing k effectiveness*). Rasvumine, tursed ja lülisambapiirkonna osteoartritis mõjutavad LMT määramise tulemusi. Erinevate mõõtmisvahenditega määratud LMT väärtuste korrelatsioon on madal ( $r=0,35 - 0,60$ ). Samadel haigetel mõõdetud erinevate tootjate DXA väärtused on erinevad: OP haigete osakaal uuritutest erines 6-15% (3).

Paljud uuringud on tõestanud, et OP diagnoosimise tõenäosus sõltub tehnoloogiast ja LMT määramise kohast. NHANES III näitas, et üle 60 aastaste naiste valimis diagnoositi OP erinevalt: LMT määramisel reieluu kaelast DXA meetodiga diagnoositi OP vaid 6% valimist, lülisamba nimmeosa DXA tõstis OP osakaalu 15%-le, QUS diagnoosis OP vaid 3% uuritute, kuid QCT 50% (3).

OP diagnoosimise tõenäosus sõltub ka sellest, mitmest erinevast kohast LMT määratakse. Puusa-, nimme- või kannapiirkonnast määratud LMT diagnoosib tavaliselt erinevad haigete grupid. Arst ei saa väita, et patsiendil ei ole OP, kui LMT on määratud vaid randmepiirkonnast. Samuti ei saa väita, et madal LMT randme piirkonnas kinnitab madala LMT olemasolu mujal luustikus (3).

Erinevate OP hindamiste tehnoloogiate tundlikkus ja spetsiifilisuse ülevaade on esitatud Liu jt. hiljutises publikatsioonis. Diagnostiliste tehnoloogiate (ultrahelidensitomeetria, OST riskiprofiil) parameetrite (tundlikkus, spetsiifilisus) hindamiseks kasutati võrdlust nn. 'kuldse standardiga' (DXA). Autorid näitasid hiljuti, et kandluu ultrahelidensitomeetria ning OST riskiprofiili määramise instrumendi tundlikkus ja spetsiifilisus võrreldes DXA-ga määratud LMT tasemega on suhteliselt kõrge meestel (ROC kurv), kuid mitte piisav selleks, et soovitada seda kasutada sõeluuringus DXA asemel (19):

Figure 2. Receiver-operating characteristic curves for calcaneal ultrasonography (left) and the Osteoporosis Self-Assessment Screening Tool (OST) (right) in identifying dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)-determined osteoporosis.



The plotted curves were derived from abstracted data of included studies for calcaneal ultrasonography and OST against DXA as the reference standard. QUI = quantitative ultrasound index. \*Threshold for positive test result: central DXA T-score = -1.5. †Threshold for positive test result: central DXA T-score = -2.0. ‡Threshold for positive test result: central DXA T-score = -2.5. §Threshold for positive test result: calcaneal ultrasonography T-score = -1.0. ||Threshold for positive test result: bone mineral density T-score = -2.0. ¶Threshold for positive test result: bone mineral density T-score = -2.5. \*\*Threshold for positive test result: OST score = -1.0.

Ultraheliuuringu kasutamine OP sõeluuringus oleks suhteliselt odav ja väldiks kiirguskoormuse tõusu (19), lisaks võimaldaks hõlpsasti teisaldatav aparatuur paremat hõlmatust ning parandaks uuringu võrdset kättesaadavust võrdse vajaduse korral, seda eriti maapiirkondades. Liu kinnitab, et vajalikud on edasised uuringud selle sõeluuringu variandi tundlikkuse uurimiseks.

#### **4. Sõeluuringu meetodite võimalikud riskid, kõrvalmõjud, võimalik intervall, aktsepteeritavus sihtrühma poolt.**

OP sõeluuringut võib seostada nii võimalike negatiivsete kui positiivsete kõrvaltoimetega.

##### *4.1. Negatiivsed kõrvaltoimed*

Elukvaliteediuringud on näidanud, et OP diagnoos põhjustab oluliselt rohkem hirmu ja haavatavust (3). Riskifaktorite hindamise instrumentide suhteliselt madalat spetsiifilisust tuleb arvestada sõeluuringu kavandamisel. Naised, keda on teavitatud sellest, et neil OP-d ei esine, võivad tõlgendada seda loana jätkata suitsetamist ja istuvat eluviisi ning mitte tarvitada kaltsiumit. Arstidel on keeruline tõlgendada LMT uuringute tulemusi, kuna erinevad tehnoloogiad näitavad samadel haigetel erinevaid tulemusi ning erinevate tootjate aparatuuri tulemused võivad erineda. Seetõttu on võimalik LMT tulemuste ebaõige tõlgendus ja patsiendi ebaõige informeerimine. Näiteks on võimalik, et madala reieluukaela LMT-ga patsient teeb aasta pärast kandluu ultraheliuuringu, mis osutub negatiivseks ning mida tema arst tõlgendab olulise paranemisena.

Üks juhuvalimiga uuring kirjeldas 57 perearsti arusaamist DXA uuringu tulemustest ja näitas, et arstid leidsid uuringutulemused olevat segadusseajavad ja neil puudus kindlustunne, et nad tõlgendasid testi tulemusi õigesti, seda eriti pelgalt tehnilise raporti lugemisel (3).

Samuti ei ole kokku arvestatud korduvate uuringute radiatsioonitaseme mõju tervisele ning selgusetud on sõeluuringuga seotud otsesed ja kaudsed kulud.

##### *4.2. Positiivsed kõrvaltoimed*

261 densitomeetria läbinud naiste küsitlusel selgus, et 53% küsitletuist, kelle LMT väärtus oli normist madalam, alustasid praktiliselt kõik (94%) ennetavate tegevustega (Nelson). Samas alustasid ennetusega ka 56% küsitletuist, kelle tulemus jäi normi piiresse. Normist madalama LMT-ga naised alustasid sagedamini hormoonasendusraviga. 24% kõigist küsitletutest võtsid ette ennetavaid meetmeid, et vältida kukkumist, 26% tegid kordusuuringu. Neist 26 naisest, kelle LMT oli kiiresti oluliselt langenud, alustas 22 mitmete ennetavate meetmetega (3).

LMT määramine parandab ka ravisõostumust. 141 naise juhuslikustatud uuringus 3 aasta jooksul pärast menopausi alustasid naised, kes läbisid LMT määramise, oluliselt sagedamini perearsti poolt määratud hormoonasendusravi kui need, keda arst pelgalt informeeris menopausiga seotud probleemidest (63% vs 20%,  $p < 0,05$ ). Teise uuringu andmetel mõjutas LMT testi tulemus arste määrama hormoonasendusravi (3).

Täna võime üldistada, et OP diagnoosimise ebatäpsuse ja arstide vähese informeerituse tõttu on võimalikud nii valenegatiivsed kui valepositiivsed OP diagnoosid, samas suunavad nii OP diagnoos kui ka LMT määramise protsess riskigrupi naisi ennetavate meetmete kasutuselevõtule.

##### *4.3. Sõeluuringu intervall ning aktsepteeritavus sihtrühma poolt*

Sõeluuringu intervalli kohta tõendus puudub. USPSTF kasutas oma sõeluuringu efektiivsuse mudelis 5-aastast intervalli (3).

Osteoporoosi identifitseerimine peab jätkuma peale esimest sõeluuringu programmi. Kuna luumass vanusega väheneb, ei pruugi üks mõõtmine olla piisav prognoosimaks inimese osteoporoosi- ja luumurruriski tulevikus. Ilmneda võivad teised vanurite seas levinumad haigused nagu rabandus ja seniilne dementsus, mis suurendavad kukkumise ja luumurruriski. Lisaks võib reaktsioon osteoporoosi ravile olla patsientide lõikes erinev. Parima võimaliku tulemuse saavutamiseks on vajalik regulaarne kontroll. Puudulik ravisõostumus võib olla samuti probleem. Kui patsientidel ei viida läbi ravile reageerimise objektiivset hinnangut, võib ravi mittejärgimine jääda märkamatuks. Osteoporoosi ravi saavate patsientide korduvate LMT mõõtmiste sageduse kindlaks tegemiseks on vajalikud edasised uuringud.

**5. Sõeluuringu efektiivsus luumurdude / suremuse riski vähendamisel (kas sõeluuringuga on võimalik ennetada haigust (luumurdu) ja/või vähendada suremust?).**  
(WHO 10. kriteerium sõeluuringule)

Tõendus postmenopausaalses eas naiste sõeluuringu (sh riskiprofiili ja/või LMT määramise teel) efektiivsuse kohta luumurru riski ja/või suremuse vähendamisel puudub (Nelson, Johnell). Sõeluuringu efektiivsuse osas luumurru riski ja / või suremuse vähendamisel puudub vajalik info randomiseeritud kontrollitud uuringuist.

Alustatud on esimesi randomiseeritud kontrollitud kliinilisi uuringuid, mille eesmärgiks on hinnata skriiningu efektiivsust ja vastuvõetavust sihtrühmale: Birminghamis läbiviidav SCOOP uurimisgrupp uurib, kas kogukonnapõhine OP sõeluuring vanemas eas naistel vähendab fraktuuride esinemissagedust ja on kulu-efektiivne. Lisaks analüüsitakse kvalitatiivsete meetodite abil skriiningu aktsepteeritavust osalejate poolt. Uuring on planeeritud ajaperioodile 2007-2014 (21).

**6. Sõeluuringul avastatud prekliinilises faasis oleva haiguse ravi olemasolu, ravi efektiivsus ja tõenduspõhisus.**  
(WHO 2. kriteerium sõeluuringule)

Ravimite toimet OP ennetusele ja ravile on põhjalikult uuritud ja dokumenteeritud. Paljud uuringud on tõestanud, et postmenopausaalses eas kõrge luumurruriskiga naistel on ravimite abil võimalik tõsta madalat LMT-d, pidurdada luumassi vähenemist ja vähendada erineva lokaalistasiooniga luumurru riski (7).

*6.1. Kaltsium ja D-vitamiin*

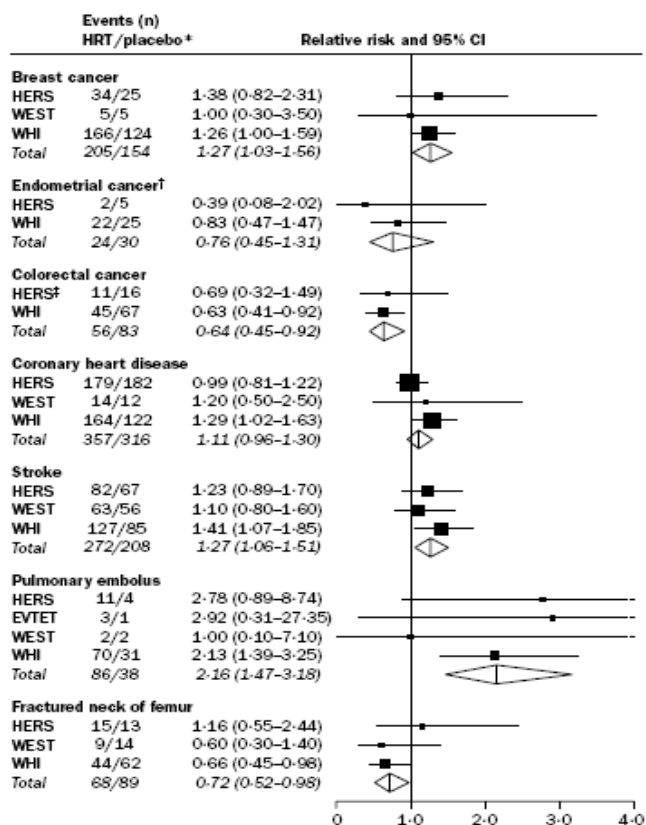
Kaltsiumi lisamine toidusedelisse on lihtne ja odav strateegia osteoporoosiliste luumurdude ennetamiseks. Ameerika Rahvusliku Terviseinstituudi (US National Institutes of Health) konsensusdokumendi kohaselt vähendab kõrge kaltsiumi sisaldavate toiduainete kasutamine (piim, juust) osteoporoosi riski (7).

38 randomiseeritud kontrollitud uuringu metaanalüüs näitas, et vitamiin D ilma kaltsiumi lisamiseta ei vähendanud oluliselt luumurru riski, kuid kaltsiumi ja D-vitamiini samaaegne kasutus vähendas luumurru uute juhtude esinemissagedust 19% võrra, kusjuures suurimat riskilangust täheldati vanematel hooldekodudes elavatel eelneva luumurruga haigetel (7).

2006. aastal avaldatud kohortuuring, mis hõlmas 36 282 üle 60-aastast naist näitas, et kaltsiumi ja D-vitamiini lisamine vähendab oluliselt (30%) reieluukaela murru riski, eeldusel, et ravisoostumus on kõrge (7).

*6.2. Östrogeenasendusravi*

Hormoonasendusravi oli pika aja jooksul postmenopausaalses eas naiste osteoporoosi valikraviks (Johnell). On tõestatud, et hormoonasendusravi aitab pidurdada luumassi kadu (Johnell). Samuti aitab hormoonasendusravi kombineerimine gestageeniga vähendada mitte-vertebraalsete luumurdude riski, seda põhiliselt alla 60-aastastel naistel (Johnell). Näiteks kolme suure kohortuuringu (HERS, WEST, WHI, kokku üle 20 000 naise) metaanalüüsi põhjal on järeldatud, et võrreldes platseeboga, väheneb hormoonasendusravi tulemusel reieluukaela risk oluliselt, RR=0,72 (95% CI: 0,52-0,98) (22):



#### Summary of results for seven major conditions in trials of HRT

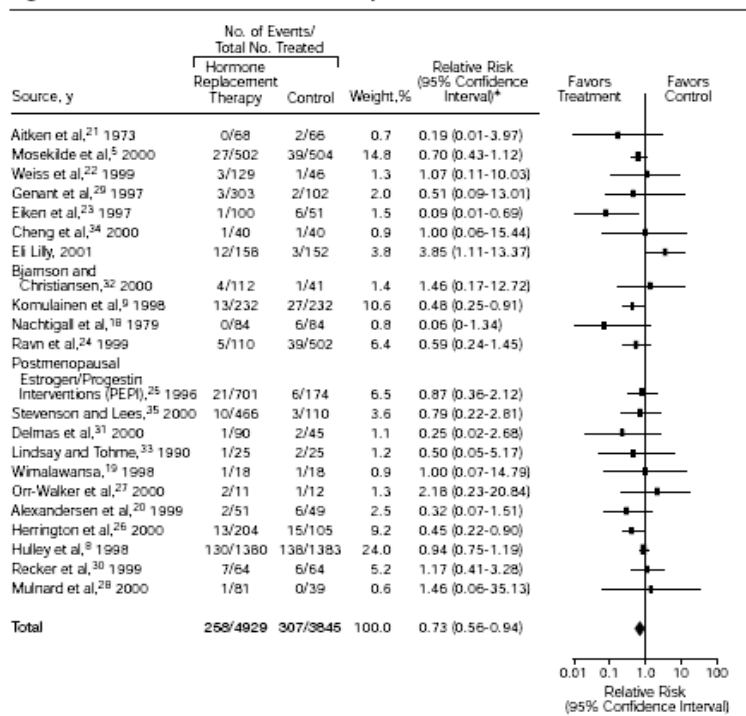
Tests for heterogeneity: breast cancer ( $\chi^2=0.24$ ,  $p=0.9$ ), endometrial cancer ( $\chi^2=0.75$ ,  $p=0.4$ ), colorectal cancer ( $\chi^2=0.04$ ,  $p=8$ ), coronary heart disease ( $\chi^2=2.81$ ,  $p=0.2$ ), stroke ( $\chi^2=1.26$ ,  $p=0.5$ ), pulmonary embolus ( $\chi^2=0.74$ ,  $p=0.8$ ), fractured neck of femur ( $\chi^2=1.98$ ,  $p=0.4$ ). \*Equal numbers randomised to HRT and placebo in each trial; †results for WEST (2/0) not included, as oestrogen alone has different effect from oestrogen/progestogen on endometrial cancer; ‡colon cancer only.

Berli jt. metaanalüüsi uurimisel tuleb silmas pidada võimalikku publikatsioonihälvet. Esiteks, esimene kolmest uuringust, HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) on sekundaarse preventiooni uuring, mis uuris östrogeenide toimet südame isheemiatõve riski muutusele südame isheemiatõve haigetel postmenopausaalsetel alla 80-aastastel naistel. Luumurruriski uuriti vaid sekundaarse tulemina. Südame isheemiatõve haiged naised rahvastikust ei pruugi kattuda osteoporootilise luumurru riskigrupiga. Teiseks ei täheldatud nelja aasta möödudes statistiliselt olulist luumurru uute juhtude esinemissageduse langust ravigrupis võrreldes platseeboga (Nelson). Kolmandaks, suurim uuring kolmest oli WHI (Women's Health Initiative), mis aga uuris terveid naisi ning uuringust olid avaldatud vaid osalised tulemused. Seega ei saa sellest süsteemsest ülevaatest teha lõplikke järeldusi östrogeenravi efektiivsuse kohta osteoporootilise luumurru ennetuses (3).

Teine suur randomiseeritud kontrollitud uuringute metaanalüüs näitas analoogset riskilangust mittevvertebraalsete murdude osas, RR=0,73 (95% CI 0,56-0,94) (23):



**Figure 1.** Relative Risk Plot of Trials Pooled by Random Effects Model



Size of data markers reflects size of sample. Asterisk indicates test for heterogeneity,  $\chi^2_{11}=26.42$ ;  $P=.19$ . Test for overall effect,  $z=2.39$ ;  $P=.02$ .

Samas uuringus selgus, et luumurru riski langus oli statistiliselt oluline siiski põhiliselt alla 60-aastastel naistel ning vanematel kui 60-aastastel naistel risk ei vähenenud:

**Table 3.** Sensitivity and Subgroup Analyses of the Effects of Hormone Replacement Therapy Using Different Inclusion and Exclusion Criteria

Comparison on Fracture Effects	No. of Trials	Estimate of Effect by Random Effects Model (95% Confidence Interval)	P Value
All trials	22	0.73 (0.56-0.94)	.02
Women <60 y	14	0.67 (0.46-0.98)	.03
Women $\geq$ 60 y	8	0.88 (0.71-1.08)	.22
All placebo-controlled trials	18	0.74 (0.55-1.00)	.05
Women <60 y	12	0.70 (0.44-1.10)	.12
Women $\geq$ 60 y	6	0.79 (0.53-1.19)	.26
All trials with hip or wrist fractures	14	0.60 (0.40-0.91)	.02
Women <60 y	8	0.45 (0.26-0.79)	.005
Women $\geq$ 60 y	6	0.88 (0.47-1.59)	.63
All trials with published fracture data*	14	0.64 (0.47-0.86)	.003
All unpublished trials of fracture data	8	1.09 (0.65-1.81)	.74

\*Refers to studies in which the fracture data are, or will soon be, in the public domain.

Mainitud Torgersoni metaanalüüs on aga suhteliselt madala valiidsusega, kuna kasutab publitseerimata andmeid, radioloogiliselt verifitseerimata luumurde, haaratud on patsiendid traumaatiliste murdudega ja sekundaarse osteoporoosiga (3).

Ka mitmes teises uuringus on näidatud statistiliselt mitteilulist luumurru riski langust seoses hormoonasendusraviga. Näiteks Taanis läbiviidud 2016 45-58 aastasel naisel oli kõigi lokaliseeritud murdude relatiivne risk statistiliselt piiripealse olulisusega, RR=0,73 (95% CI: 0,50-1,05) (24):

Factors of significance to fracture occurrence: risk estimates and 95% CI

Parameter	Forearms <sup>a</sup>	Spine <sup>b</sup>	All fractures <sup>c</sup>
<i>Intention-to-treat (all participants)</i>			
Age at inclusion (years)	0.97 (0.88–1.07)	1.16 (1.01–1.33)*	0.95 (0.90–1.01)
BMD (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>d</sup>	2.24 (1.69–2.97)*	1.85 (1.21–2.82)*	1.47 (1.23–1.76)*
Treatment (HRT vs no HRT) <sup>e</sup>	0.45 (0.22–0.90)*	1.80 (0.81–3.96)	0.73 (0.50–1.05)
<i>Causal<sup>f</sup></i>			
Age at inclusion (years)	0.91 (0.82–1.02)	1.11 (0.93–1.33)	0.91 (0.85–0.98)*
BMD (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>d</sup>	2.24 (1.63–3.08)*	1.61 (0.94–2.77)	1.41 (1.15–1.72)*
Treatment (HRT vs no HRT) <sup>e</sup>	0.24 (0.09–0.69)*	0.74 (0.20–2.70)	0.61 (0.39–0.97)*

<sup>a</sup> Cox regression, all independent variables entered, BMD of ultradistal forearm. Adjusted RR and 95% confidence limits.

<sup>b</sup> Logistic regression of all incident vertebral fractures (including symptomless ones), all independent variables entered, BMD of lumbar spine (L2–L4). Adjusted OR and 95% confidence limits. The dependent variable was occurrence of at least one incident vertebral fracture vs no vertebral fractures from baseline to the five year follow-up visit.

<sup>c</sup> Cox regression with all independent variables entered. All fractures excluding symptomless vertebral fractures, BMD of lumbar spine (L2–L4). Adjusted RR and 95% confidence limits.

<sup>d</sup> Increase in fracture risk per one standard deviation decrease in BMD in actual region.

<sup>e</sup> Intention to treat (all 2016 participants).

<sup>f</sup> Comparison of the 395 who continued unchanged with the same HRT type vs the 977 who never received HRT during the five year follow-up.

\*  $P < 0.05$ .

Kuna uuring oli kavandatud osaliselt juhuslikustatud valimiga, siis ainult juhuslikustatud valimi osa analüüsil selgus, et kõigi lokaliseeritud luumurdude riski langus oli statistiliselt ebaoluline (RR=0,82 (95% CI: 0,53-1,29)) :

Täna võime järeldada, et hormoonasendusravi efektiivsus osteoporoosilise luumurrude ennetuses ei ole piisavalt tõestatud (3).

Lisaks on tõestatud, et hormoonasendusravi koos gestageeniga tõstab oluliselt kopsu tromboemboolia, rinnavähi ja ajuinfarkti riski ning ei vähenda ei endomeetriumi vähi ega südame isheemiatõve riski, mistõttu tänapäevased ravieelistused on muutunud (7,22).

### 6.3. Selektiivsed östrogeeni retseptori modulaatorid (SERM)

Postmenopausaalse OP raviuuringute metaanalüüs näitas, et östrogeeni analoogid, nagu raloksifeen, vähendavad lülisambamurrude riski ning tõstavad LMT-d (25):

TABLE 2. Magnitude of effect on vertebral fractures

Intervention	No. of trials/patients	Relative risk (95% CI)	Relative risk P value	Heterogeneity P value
Calcium	5 (576)	0.77 (0.54–1.09)	0.14	0.40
Vitamin D	8 (1130)	0.63 (0.45–0.88)	<0.01	0.16
Alendronate (5–40 mg)	8 (9360)	0.52 (0.43–0.65)	<0.01	0.99
Etidronate (400 mg)	9 (1076)	0.63 (0.44–0.92)	0.02	0.87
Risedronate	5 (2604)	0.64 (0.54–0.77)	0.01	0.89
Calcitonin <sup>a</sup>	1 (1108)	0.79 (0.62–1.00)	0.05	n/a
Raloxifene	1 (6828)	0.60 (0.50–0.70)	0.01	n/a
HRT	5 (3117)	0.66 (0.41, 1.07)	0.12	0.86
Fluoride (4 yr)	5 (646)	0.67 (0.38, 1.19)	0.17	0.01

<sup>a</sup> Due to the potential for publication bias, we are presenting the estimate for the larger RCT estimate from the PROOF trial. The pooled estimate for calcitonin from the PROOF trial and the three smaller studies combined is 0.46 (95% CI 0.25–0.87,  $P = 0.02$ ,  $n = 1404$ ).

Raloksifeen 60mg vähendas oluliselt juhuslikustatud kontrollitud uuringus lülisamba murrude riski (RR=0,63 (95%CI 0,52-0,77)) (26).

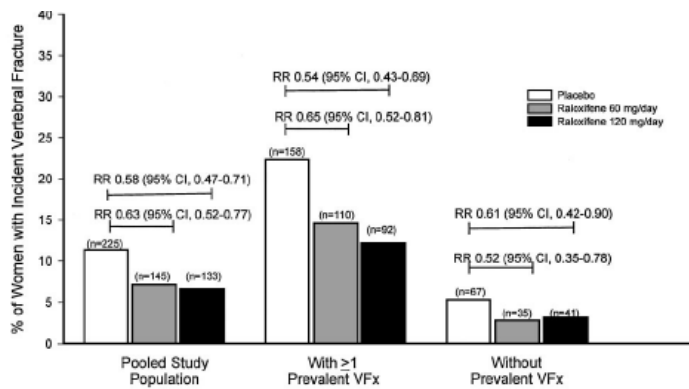


FIG. 2. The cumulative proportion of women with at least one incident vertebral fracture at 4 yr. Women with or without prevalent vertebral fractures, and who had a baseline and any follow-up radiograph, were treated with placebo, or raloxifene 60 mg/d or 120 mg/d. A, Total study population (n = 6828). B, Women (n = 5077) who reported no use of other bone-active agents in yr 4. The numbers above each bar indicate the number of women in each group who had a new vertebral fracture. The numbers of women in each group who reported use of other bone-active agents in yr 4 and who experienced a new vertebral fracture can be calculated by subtracting the numbers above the corresponding bars in panels A and B.

Teine SERM, tiboloon, tõstab LMT-d, kuid seni puudub tõendus luumurruriski vähenemise kohta (7).

#### 6.4. Bifosfonaadid

Etidronaadi, alendronaadi ja risedronaadi osteoporoosilise luumurruriski vähendav toime üle 50-aastastel naistel on hästi dokumenteeritud.

6.4.1. Etidronaat tõstab LMT-d ja vähendab reieluukaela- ja lülisamba piirkonna luumurdude esinemissagedust osteoporoosiga postmenopausaalses eas naistel. Etidronaadi lülisamba piirkonna osteoporoosilisi murde vähendav toime on tõestatud ka meestel. Lisaks pidurdab etidronaat kortikosteroidraviga kaasnevat luumassi kadu (7).

Cochrane andmebaasidele toetudes (11 juhuslikustatud uuringu metaanalüüs, kuhu oli haaratud 1248 patsienti) saab järeldada, et etidronaat on näidanud statistiliselt olulist lülisamba murru riski langust, RR=0,59 (95%CI 0,36-0,96), seda eelkõige sekundaarse preventsiiooni uuringutes, RR=0,53 (95% CI 0,32-0,87). Esmase ennetuse uuringutes statistiliselt olulist lülisamba luumurruriski langust tõestatud ei ole. Lisaks pole risedronaadiga tõestatud kõigi mittevertebraalsete, randmepiirkonna ja reieluukaela murru riski vähenemist, sõltumata sellest, kas seda on uuritud primaarses või sekundaarses preventsiioniuuringus. Seega naistel, kellel on juba diagnoositud madal LMT ning kellel seega on kõrge lülisamba murru risk, ning naistel, kellel on juba esinenud lülisamba murru risk, võib etidronaat ennetada lülisamba murdu, samas reieluukaela, randmepiirkonna ja lülisambast erinevate lokaliseerimistega luumurdude riskimäär ei pruugi erineda (27).

6.4.2. Alendronaat vähendab luumurruriski postmenopausaalse osteoporoosiga naistel ning pidurdab kortikosteroidraviga kaasnevat luumassi vähenemist (Johnell).

11 juhuslikustatud kontrollitud uuringu metaanalüüs, mis hõlmas 12 855 naist, näitas, et alendronaat suurendab LMT-d naistel nii menopausi varasel perioodil kui ka väljakujunenud osteoporoosiga haigetel. Alendronaat vähendab lülisamba fraktuuri riski 2-3 aastase ravi järel (28), näiteks vähendas alendronaat statistiliselt oluliselt lülisambamurru esinemissagedust, RR=0,52 (95% CI 0,43-0,65):

## Relative Risk with 95% CI for Vertebral Fractures for Doses of 5mg or Greater of Alendronate

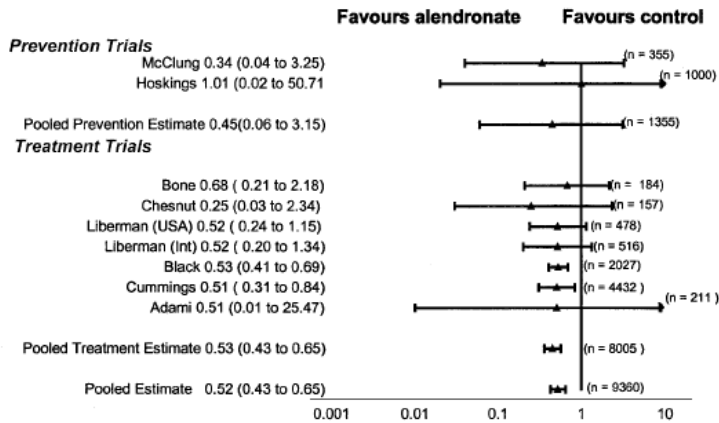


FIG. 2. RR for vertebral fractures with alendronate (5 mg and greater).

Samuti vähendas alendronaat kõigi mittevvertebraalsete murdude riski, RR=0,51 (95% CI 0,38-0,69):

## Risk Ratios and Summary Estimates with 95% CI for Non-Vertebral Fractures for Dose of 10mg or Greater of Alendronate

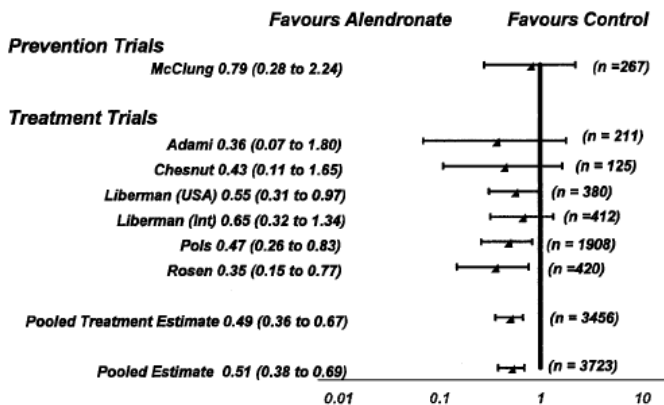


FIG. 3. Risk ratios for nonvertebral fractures with alendronate (10 mg and greater).

Reieliukaela murdude riski vähenemine uuringus oli statistiliselt ebaoluline.

1996. aastal avaldatud juhuslikustatud kontrollitud multitsentrilises FIT-1 (Fracture Intervention Trial 1) uuringus vähendas 2027 naisel vanuses 55-81 aastat, kelle T-skoor oli -1,6 või vähem ja kellel oli anamneesis lüüsilamba murd, alendronaatravi reieliukaela murru riski 51% võrra (RR=0,49, 95% CI 0,23-0,99, platseebogrupis esines 3 aasta jooksul korduv reieliukaela murd 2,2% ja alendronaadigrupis 1,1% uuritustest). 3-aastane risk igale kliinilisele murrule oli platseebogrupis 18,2% ja alendronaadigrupis 13,6%, RR=0,72 (95% CI 0,58-0,90) (29). Naised, kellel oli kõrgeim luumurrurisk kas kõrge vanuse, hulgimurdude või madalaima LMT taseme tõttu uuringu algul, said ravist kõige parema tulemuse. Ühe lisanudva murru ennetuseks tuli 5 aasta jooksul ravida

- 8 üle 75-aastast vs 9 alla 75-aastast naist,
- 2 naist kahe või rohkema murruga, vs 16 naist ühe murruga anamneesis (3).

FIT-2 uuringust (4432 naist madala LMT-ga, T-skoor -1,6 või madalam, kuid ilma eelneva fraktuurita) selgus, et ainult osteoporootilise LMT tasemega naistel (T-skoor -2,5 või madalam) vähenes statistiliselt oluliselt kõigi kliiniliste luumurdude esinemissagedus 4 aastase ravi jooksul (19,6%-lt 13,1%-ni, RR=0,64 (95% CI 0,50-0,82)). Naistel T-skooriga -1,6 - -2,5 olulist riski langust ei esinenud (3).

FIT uuringust selgus, et naised, kellel on kõrgem luumurrurisk kas kõrgema ea, väga madala (osteoporoosilise) LMT taseme või eelneva luumurru tõttu saavad osteoporoosiravist suurima absoluutse kasu.

6.4.3. Risedronaat vähendab lülisamba ja perifeersetel fraktuuride riski postmenopausaalses eas osteoporoosiga naistel ning pidurdab kortikosteroidraviga kaasnevat luumassi vähenemist, kusjuures ravi katkestamine riski kõrvaltoimete tõttu ei tõusnud (7). Ühes uuringus on näidatud ka ea-spetsiifilist reieluukaela murru riski vähenemist vanuses 70-79 (7). Risedronaadil on teistest bifosfonaatidest vähem kõrvaltoimeid (7).

Oluline on silmas pidada, et kuna sõeluuring teostatakse üldrahvastikul tavapära tingimustes (*ing k effectiveness*), peaksid arvestatavad ravimiuuringud olema teostatud tavapraktikas (*ing k field / pragmatic trials*). Kuna juhuslikustatud kontrollitud uuringud teostatakse range järelevalve all ning uuringusse sisenemise kriteeriumid on piiratud, on selliste uuringute üldistatavus üldrahvastikule piiratud (30). Näiteks FIT 2 uuring, mis on omasuguste seas suurim, ei haaranud eelneva düspepsiaga või östrogeenraviga patsiente. Miljonist küsitletust naisest üldrahvastikus vastas vaid 5,4%, kellest vaid pooled (26 137) tulid esmaviisidile. Nendest 65% oli madal LMT, mis on tunduvalt kõrgem levimus kui üldrahvastikus. Neist naistest 57% ei sisenenud uuringutesse erinevatel põhjustel, näiteks "ei vasta sisenemiskriteeriumidele, ei soovi osaleda", seega ei ole selge, mitu haiget ei vastanud sisenemiskriteeriumidele. Uuringust väljajäänute demograafilisi andmeid ei avaldatud. Ühegi teise uuringu meetodist ei selgu, kuidas toimus patsientide värbamine ja kuidas uuringusse sisenejaid enne juhuslikustamist selekteeriti (3).

Samas ei ole võimalik täielikult välistada publikatsioonides esinevaid hälbeid. Näiteks on välja toodud, et üldiselt näitavad ravimitootjate poolt sponsoreeritud uuringud uute ravimite suhtes paremaid tulemusi kui need, mida toetavad kasumit mittetootvad institutsioonid (Nelson). Kuna kõik alendronaadiga teostatud uuringud olid ravimitootja poolt finantseeritud, ei osutunud võimalikuks määrata toetuse mõju luumurru riski vähenemisele (3).

### 6.5. Muud ravimid

Paratüreoidhormoon (PTH) parandab LMT-d lülisamba nimmeosas ja reieluukaelas osteoporoosiga postmenopausaalsel naistel ning vähendab lülisambamurru riski (7). Pikaajaline ravi kasvuhormoonidega tõstab LMT-d osteoporoosiga naistel ja meestel, tõendus luumurruriski vähenemise kohta puudub (7). Piiratud tõendus on kaltsitoniini lülisamba murru riski vähenemise kohta postmenopausaalsel naistel (7). Piiratud tõendus on ka strontsiumi lülisamba murru riski vähenemise kohta postmenopausaalsel naistel (7).

Arvestades eeltoodut võime täna järeldada, et osteoporoosiraviga on võimalik vähendada iga lokaliseerimisega luumurruriski, k.a. reieluukaela murru riski, ning et riski langus on suurim eakatel väga madala LMT taseme ja eelnevate luumurdudega naistel.

### 6.6. Millised on ravi kõrvaltoimed?

Östrogeenasendusravi põhjustab trombembooliat, rinnavähki ja ajuinfarkti. Mõnedel kasutajatel on esinenud rindade hellust, vereeritust tupest ja meeleolu kõikumisi. Raloksifeen ja tamoksifeen on põhjustanud trombembooliat, krampe jalalihastes (Nelson). Umbes 25% alendronaadi kasutajatest tekivad gastrointestinaalsed kõrvalnähud, kuid need on vaid pisut sagedasemad kui platseebogrupis (Nelson). FIT-2 uuringus tekkis 2,2% patsientidest peptiline haavand, võrreldes 1,2% platseebogrupis ( $p < 0,05$ ) (3). Alendronaadi pikaajalised kõrvaltoimed on teadmata (3).

## 7. Diskussioon.

Osteoporoosi riskigrupi sõeluuringu efektiivsuse analüüsimisel kasutasime US Preventive Services Task Force (USPSTF) raamistikku ja võtmeküsimusi, mille abil püüdsime leida vastust küsimusele, kas sõeluuringu efektiivsus osteoporoosi ja luumurdude ennetamises on tõestatud (vt. lisa joonis 1, küsimus 1).

Kuigi postmenopausaalset OP-d on põhjalikult uuritud, ei ole avaldatud ühtegi uuringut sõeluuringu efektiivsuse kohta, mistõttu puudub igasugune tõendus, et sõeluuring ennetaks haigust (osteoporoosilist luumurdu) ja/või vähendaks suremust (3). Maailma Terviseorganisatsioon on käsitlenud osteoporoosi sõeluuringut oma tehnilistes raportites ja järeldanud, et tõendus sõeluuringu soovitamiseks üldrahvastikule (postmenopausaalses eas naised) on ebapiisav (7). Samuti on ka paljud teised uuringud, ülevaated ja institutsioonid leidnud, et ei ole piisavat tõendust soovitavaks sõeluuringut üldrahvastikule (7).

Soovitud tõenduse tasemel (RCT) informatsiooni puudumisel on võimalik sõeluuringu otstarbekuse üle otsustada kas

- kaaludes olemasolevat tõendust riskiprofiili hindamise, LMT määramise ja OP ravi efektiivsuse kohta ning arvestades sõeluuringu ja ravi kõrvaltoimeid (lisa, joonis 1, küsimused 2-6), või
- kasutades matemaatilist modelleerimist

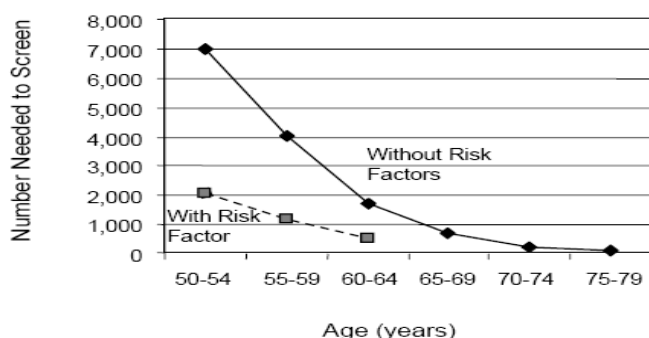
Riskiprofiili määramise instrumendid on reeglina kõrge tundlikkusega, kuid madala spetsiifilisusega, paljud ei ole valideeritud, ühtegi ei ole uuritud nende efektiivsuse suhtes tavapraktikas. Kõige täpsemalt määrab reieluukaela murru riski LMT mõõtmine DXA meetodil. Raviga on võimalik oluliselt vähendada luumurruriski madala LMT korral, seda nii raloksiifeeniga (vertebraalsed murrud) kui bifosfonaatidega (kõik murrud). Östrogeenasendusravi efektiivsust ei saa kindlalt hinnata uuringute meetodiliste puudujääkide tõttu (3).

Vaatamata piisava otsese tõenduse puudumisele soovitas US Preventive Services Task Force (USPSTF) 2002. aastal Ameerika Ühendriikides sisse viia

- kõigil üle 65-aastastel naistel (nn. B-soovitus, mis soovitab arstidel kasutada tervishoiumeedet sobival patsientidel, kuna on leitud vähemalt vastuvõetav (*ing k fair*) tõendus, et meede parandab tervist ning selle kasud ületavad kahju), ning
- kõrge riskiga 60-64 aastastel naistel (nn. C-soovitus, mis ei kohusta meedet rutiinselt kasutama, kuna tõendus efektiivsuse kohta on küll vastuvõetav (*ing k fair*), kuid meetmest tulenev kasu ei ületa võimalikku kahju) (31).

Soovitus põhineb kolmel eeldusel:

- osteoporoosi ja luumurdude levimus tõuseb eaga,
- lühiajalist luumurruriski on võimalik määrata luutiheduse mõõtmise ning riskiprofiili instrumentide abil,
- madala luutihedusega naiste luumurru riski saab raviga oluliselt vähendada.
- Vaatamata olulistele piirangutele eeldustes (vaieldav revisoostumus, ravi efektiivsuse uuringute madal üldistatavus tavapraktikasse, ebapiisav tõendus alla 65-aastaste naiste osas, sõeluuringu intervalli meelevaldne valik), konstrueeriti lihtne mudel ja arvutati välja patsientide arv, keda tuleks sõeluuringusse kaasata ja ravida, et ära hoida üks luumurd (*ing k NNS – Number Needed to Screen analüüs*). Kuna LMT määramine näitab vaid lühiaegset luumurruriski valiti, sõeluuringu intervalliks 5 aastat. Mudelist selgus, et sõeluuringu efektiivsus (ja ilmselt ka kulu-efektiivsus) on positiivses korrelatsioonis patsiendi vanusega (3):



Number Needed to Screen to Prevent 1 Hip Fracture in 5 Years. The number needed to screen decreases with advancing age and for women under age 65 with risk factors.

Samas tunnistavad ka autorid, et analüüsi baaseeldused ravisoostumuse osas olid eriti optimistlikud ning et uuringutes näidatud ravi efektiivsust ei saa otse üle kanda tavapraktikasse (3).

LMT langus algab juba premenopausaalses eas ning dramaatiliselt kiireneb vanuritel muutudes siis oluliseks faktoriks individuaalse murruriski suurenemisel (32).

Lisaks ravisoostumusele tuleb arvestada, et LMT määramine on vaid üks osa osteoporoosist tingitud luumurdude preventsionis. Sõeluuringu rakendamine peaks olema kompleks, mis haarab lisaks LMT hindamisele rea teisi meetodeid (riskiprofiili hindamine, üldine tervisehinnang jne.), mis oluliselt tõstab uuringu hinda ja mahtu.

Sõeluuringu kulu-efektiivsuse üle otsustamisel on võimalik kasutada matemaatilist modelleerimist, mis annab hea ülevaate sõeluuringu kvantitatiivsest ja kvalitatiivsest kasust tervisele. Hinna-kasu analüüs (*ing k* cost-utility analysis) Markovi mudeli abil võimaldab hinnata sõeluuringust lisanduvaid kvaliteedile kohandatud eluaastaid (*ing k* quality adjusted life years, QALY) ja nende maksumust ning võimaldab meetme kulu-efektiivsust võrrelda nii teiste OP kui ka muude haiguste ennetuse ja/või ravi meetoditega (7). Piisava tõenduse puudumisel on hinna-kasu analüüs eelistatud, kuna võimaldab arvestada kogu olemasolevat mitte-tõenduspõhist informatsiooni (18).

## **8. Kokkuvõte.**

Osteoporoos on järjest suurenev probleem meie vananevas elanikkonnas. Selle haiguse mõju meie tervishoiusüsteemile ei tohi alahinnata.

Lähtudes WHO kriteeriumidest sõeluuringule esitame kokkuvõtlikult osteoporoosi laiendatud sõeluuringu programmi rakendamise poolt- ja vastuargumendid.

### ***Sõeluuringu programmi rakendamise pooltargumendid***

(1) Eakate arvu suurenemine viib vältimatult osteoporoosi levimuse tõusule ja see omakorda luude haprusest põhjustatud luumurdude sagenemisele. Kaasuv luumurdude ravi ning seotud haigestumise ja suremuse kogukulud võivad olla märkimisväärsed.

(2) Arstkonna teadmised osteoporoosist täienevad pidevalt ning seega on olemas valmidus sõeluuringu tegemiseks

(3) Osteoporoosi diagnoosimise kriteeriumid on kirjeldatud ja arstkonna poolt aktsepteeritud. Need kriteeriumid annavad juhised tegevuseks mitte ainult kliiniliste uuringute kontekstis vaid ka igapäevases patsiendi ravis.

(4) Luu mineraalne tiheduse mõõtmiseks on olemas piisav tehnoloogia sh juhistes aktsepteeritud DXA meetod.

(5) Ravimite efektiivsust osteoporoosi ravis on kliinilistes uuringutes põhjalikult uuritud. Mitmete uuringute tulemused on näidanud, et raviga on võimalik luumineraalne tihedust suurendada. Mõned uuringud on näidanud ravijärgset luumurdude vähenemist. Kasutatavad ravimid on üldiselt hästi talutavad..

### ***Sõeluuringu programmi rakendamise vastuargumendid***

(1) Kuigi osteoporoosi seostatakse suurenenud luumurriskiga, ei ole osteoporoos luumurru otseseks ega ka ainsaks põhjuseks. Teised riskifaktorid kukkumistel on vanurite puhul samavõrra tähtsad. Lisaks on luu mineraalne tiheduse mõõtmine küllalt madala tundlikkusega luumurru prognoosimisel. Seetõttu on võimalik, et osteoporoosi sõeluuring luu mineraalne tiheduse mõõtmise teel ei pruugi luumurdude esinemissagedust vähendada.

(2) Eesti populatsioonis on andmed osteoporoosi levimuse kohta siiani puudulikud.

(3) Madala luumassi diagnoosijärgse ravi valikukriteeriumid ei ole selgelt defineeritud. Kas ravida tuleks pigem osteopeenia või osteoporoosiga patsienti? Patsiendi seisund võib paraneda, kuid kui kõiki osteopeeniaga patsiente ravida, võivad kogukulud olla väga suured.

(4) Raviaegse luu mineraalne tiheduse monitooringu sageduse osas puudub konsensus.

(5) Luumurdudeta osteoporoos on asümptomaatiline ja võib viia madalale ravijärgimusele.

(6) Ravi vajalik kestus ei ole määratletud. Lisaks on vaja enam tõendust, et ravi lisaks luu mineraalne tiheduse tõstmisele vähendab ka luude haprusest tingitud luumurdude esinemist.

(7) Osteoporoosi sõeluuringu programmi efektiivsuse osas tõendus puudub. Lisaks sellele on paljud osteoporoosi ravis kasutatavatest uutest ravimitest kallid ja ei pruugi eelarvepiirangute tõttu olla laialdaselt kättesaadavad.



## **Kokkuvõte**

Olemasolev tõendus toetab juhupõhist osteoporoosi ravi.  
Osteoporoosi laiendatud sõeluuringu läbiviimiseks puudub vajalik tõendus.

Jätkuvalt tuleb rõhutada kulude-tulude analüüsi vajadust. Nõuetekohaselt läbiviidud kulude-tulude analüüs annaks juhiseid nii arstidele kui ametnikele edaspidiseks kõige asjakohasemaks ja kuluefektiivsemaks toimimiseks. Osteoporoosi probleem vaid üheks küsimuseks meie vananeva elanikkonna eest hoolitsemisel, mis iseenesest näeb ette mitmekülgset ja multidistsiplinaarset lähenemist.

### **Huvide konflikti ütlus**

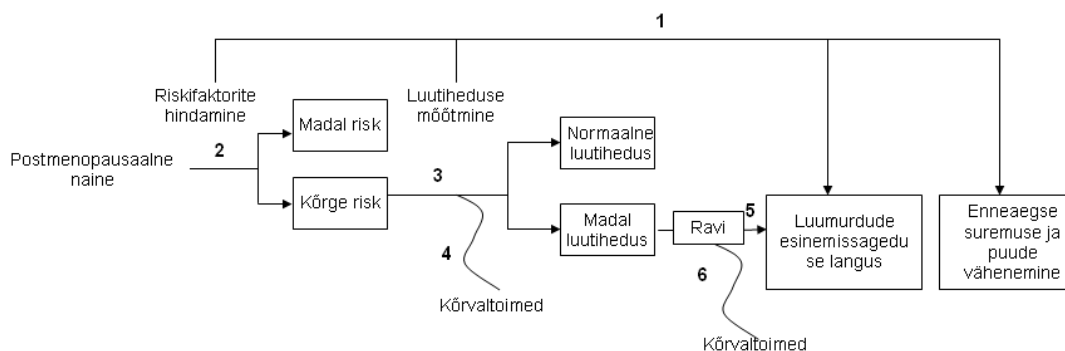
MJ: tööandja on Merck Sharp & Dohme OÜ. MJ osalemine käesolevas projektis on seotud tema rahvatervise alaste õpingutega Londoni hügieeni ja troopilise meditsiini koolis. MJ väljendab käesolevas projektis vaid omi ja mitte Merck Sharp & Dohme vaateid. MJ ei osale ravimeid ja nende kasutust puudutavate küsimuste arutelul, samuti ei saa ta oma osalemise eest tasu.

AU: ei ole

AV: ei ole

RK: ei ole

Lisa. Joonis 1. Osteoporoosi sõeluuringu analüütiline raamistik (adapteeritud Nelson jt. Annals of Internal Med 2002) (3).



OP sõeluuringu efektiivsuse määramise võtmeküsimused:

1. Kas sõeluuring (riskifaktorite hindamine ja/või LMT mõõtmine) vähendab luumurru riski ja enneaegset suremust?
2. Kas riskifaktorite hindamine sedastab kõrge luumurruriskiga patsiendid, kellele oleks kasu LMT mõõtmisest?
3. Kas LMT mõõtmine sõelub välja patsiendid, kellele on näidustatud ravi?
4. Millised on OP sõeluuringu võimalikud kõrvaltoimed?
5. Kas luumurru riski saab vähendada ravimite abil?
6. Millised on ravi kõrvaltoimed?

## Kasutatud kirjandus.

1. Hobarn C. Osteoporosis, 2005 (<http://www.emedicine.com/MED/topic1693.htm>) (29.07.2008)
2. Kanis JA, WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporosis International* 1994, 4:368-381
3. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, et al. Screening for postmenopausal osteoporosis: a summary of the evidence. *Annals of Internal Medicine* 2002;137(6):529-541
4. [http://en.wikipedia.org/wiki/Bone\\_mineral\\_density](http://en.wikipedia.org/wiki/Bone_mineral_density) (29.07.2008)
5. [www.mayoclinic.com/health/bone-density-tests](http://www.mayoclinic.com/health/bone-density-tests) (29.07.2008)
6. Valter I, Tensing E, Hanso I, jt. Osteoporoosi levimus Põhja-Eesti postmenopausaalsetel naistel. Eesti sisearstide XI kongressi materjalid. Eesti Arst 2003.
7. Johnell O, Hertzman B. What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis? May 2006, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network Report, accessed July 2008)
8. [http://veeb.haigekassa.ee/files/est\\_raviasutusele\\_tervisedendus\\_enetus/OP\\_Audit\\_I-plik.pdf](http://veeb.haigekassa.ee/files/est_raviasutusele_tervisedendus_enetus/OP_Audit_I-plik.pdf) (29.07.2008)
9. Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO; 1968 (<http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>).
10. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86 (4):241-320 (<http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112/en/>).
11. National health and nutritional survey 2002, NHANES, USA (<http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/databriefs/osteoporosis.pdf>).
12. Campion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. *American Family Physician*, 2003, 65(7):1521-6
13. Maasalu K jt. *Eesti arst* 2000;4:197-200
14. McClung B. Clinical evaluation of osteoporosis and fracture risk in postmenopausal women. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 2006; 4(1):15-23
15. *Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 1998.
16. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-59
17. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*; 2005, vol 20, nr. 7:1185-1194
18. Fox-Rushby J, Cairns J. *Economic Evaluation*. London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2005
19. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, et al. Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians' guideline. *Annals of Internal Medicine* 2008;148:685-701

20. Dawson-Hughes B, Tosteston A, Melton L, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporosis International*, vol 19, nr.4, April 2008, pp.449-458
21. SCOOP –study:  
[http://www.pcpoh.bham.ac.uk/primarycare/ccd/chronic/osteoporosis\\_screening.shtml](http://www.pcpoh.bham.ac.uk/primarycare/ccd/chronic/osteoporosis_screening.shtml)
22. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence on randomized trials on the long term effects of the hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360:942-44.
23. Torgerson DJ, Bell-Syer S. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285(22):2891-2897
24. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas*, 36 (2000):181-193
25. Cranney A, Guyatt G, Griffith L. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):570-578
26. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002, 87(8):3609-3617
27. Wells GA, Cranney A, Peterson J. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (review). *The Cochrane Collaboration* 2008
28. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):508-516
29. Black DM, Cummings SR, Karpf DE, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-1541
30. Smith S, Sinclair D, Raine R, et al. *Health Care Evaluation*. London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2005.
31. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women: Recommendations and Rationale. AHRQ Pub. No. 03-511A, September 2002
32. Berger C, Langsetmo L, Joseph L, Hanley DA, Davison KS, Josse R, Kreiger N, Tenenhouse A, Goltzman D; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. *CMAJ*. 2008;78:660-8.