

Hyväksytty palveluvalikoimaneuvoston kokouksessa 15.12.2021

Valmistelumuistio palveluvalikoimaneuvoston suositukseen

DXA-tutkimus primaarisen osteoporoosin ja siihen
liittyvän kohonneen pienienergiaisen murtuman riskin
löytämiseksi

Sisällysluettelo

1	Kriteerien laatimisen perusteet	1
2	Terveysongelman määrittely	2
2.1	Luuntiheyden luonnollinen kulku	3
2.2	Vaikutukset toimintakykyyn	4
3	Arvioitava menetelmä	5
3.1	Menetelmän kuvaus	5
3.2	Kvanttimitutkimuksen kohderyhmä	6
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	7
4.1	Nykyiset tutkimus- ja hoitokäytännöt	7
4.2	Käypä hoito –suositus	8
4.3	Muut kotimaiset suositukset	9
4.4	Arvio tosiasiallisesta toteutumisesta	10
4.5	Ulkomaiset suositukset ja käytännöt	10
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	10
6	Tilastotiedot	11
6.1	Potilasmäärät	11
6.2	Toimenpidemäärät, hoitokaudet, käynnit	14
6.3	Terveystieteiden kustannukset	14
6.4	Työkyvyttömyyseläkkeet	15
6.5	Sosiaaliturvan kustannukset	15
6.6	Kustannusvaikuttavuus	15
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	15
7.1	Hyötyjen ja haittojen suhde luuntiheysmittaukseen liittyen	16

7.2	Autonomia eli itsemääräämisoikeus	16
7.3	Ihmisen kunnioittaminen	17
7.4	Oikeudenmukaisuus ja yhdenvertaisuus	17
7.5	Eettiset tekijät itse menetelmän arvioon liittyen	17
8	Kansalaisnäkökulma	17
9	Valmistelun vaiheet	18
10	Kriteerien valmisteluun ja hyväksymiseen osallistuneet	19
11	Lisätiedot	21
11.1	Röntgensäteily	21
12	Yhteenveto	22

Valmistelumuistion tarkoitus

Palkon kuvantamisen kriteerien kokonaisuus koostuu varsinaisista kriteereistä perusteluineen ja tästä valmistelumuistiosta. Valmistelumuistion tarkoitus on tuoda esille, mihin tietoon kriteerit perustuvat, sekä miten kriteerien valmistelu on tapahtunut.

Kriteerit perusteluineen ja taustamateriaaleineen julkaistaan Palkon [kotisivuilla](#) suomeksi. Kriteerit perusteluineen julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

1 Kriteerien laatimisen perusteet

Joulukuussa 2018 voimaan tulleen säteilylain (859/2018) 111 §:n perusteella lääketieteellisen säteilyaltistuksen oikeutuksesta on laadittava kyseistä henkilöä koskeva erityinen kirjallinen perustelu silloin, kun oireettomaan henkilöön kohdistuva taudin varhaista toteamista varten tarvittava säteilyaltistus ei ole osa seulontaohjelmaa. Perustelun laatimisessa on noudatettava palveluvalikoimaneuvoston laatimia tutkimukseen pääsyn kriteerejä, mikä vaatimus koskee myös yksityisestä terveydenhuollosta annetussa laissa tarkoitettuja terveydenhuollon palveluja.

Osteoporoosi eli luukato on merkittävä kansansairaus. Primaarilla osteoporoosilla tarkoitetaan osteoporoosia, jonka taustalla ei ole sairautta ja sekundaarisella osteoporoosilla sairauksiin tai lääkehoitoon liittyvää osteoporoosia. Osteoporoosi itsessään on oireeton, mutta sen aiheuttamat murtumat aiheuttavat kustannuksia, kipua ja invaliditeettia. Osteoporoosin hoidon tavoitteena on ehkäistä murtumia. Osteoporoosi (eli osteoporoottinen luuntiheys) diagnosoidaan matala-annoksiseen röntgensäteilyyn pohjautuvalla sentraalisella DXA-tutkimuksella (i.e. luuntiheysmittaus). Matala luuntiheys on yksi murtumien riskitekijä. Osteoporoosiin liittyvien pienienergiaisten murtumien ehkäisyssä on kuitenkin tärkeää ottaa huomioon kaikki itsenäiset murtumien riskitekijät, joita on lukuisia kuten korkea ikä ja matala painoindeksi. Vaikka DXA-tutkimuksesta aiheutuva säteilyannos on hyvin pieni, turhia DXA-tutkimuksia pitää välttää. Turhat tutkimukset aiheuttavat muun muassa terveydenhuollon kustannuksia. Näiden kriteerien tavoitteena on selventää, milloin DXA-tutkimus ei ole oikeutettu primaarisen osteoporoosin diagnostiikassa.

Oleellista on huomata, että osteoporoosi itsessään on luuntiheyssairaus ja se on oireeton. Osteoporoosin ehkäisyssä terminologisesti on tärkeää huomata, että osteoporoosin ehkäisyn tavoitteena on nimenomaan pienienergiaisten murtumien ehkäisy, johon kuuluu myös mm. kaatumisten ehkäisy. Pienienergiaisella murtumalla tarkoitetaan murtumaa, joka syntyy samalla tasolla kaatumisen yhteydessä tai alle 1 m korkeudelta putoamisesta. Kaatumiset ovat siis merkittävä riskitekijä pienienergiaisten murtumien synnyssä. Tässä osteoporoosilla tarkoitetaan osteoporoottisen luuntiheyden lisäksi pienienergiaisen murtuman kohonnutta riskiä, ei pelkästään alentunutta luuntiheyttä.

2 Terveysongelman määrittely

Osteoporoosi on luuston sairaus, jossa luun lujuuden heikentyminen altistaa murtumille. Luun lujuus kuvastaa sekä luun määrää että laatua. Luun lujuutta määrääviä tekijöitä ovat sen mikrorakenne, luukudoksen uudistumiskyky, mikrovauriot, mineralisaatioaste ja kollageenin rakenne. Luun tiheyden arvioidaan selittävän noin 60–80 % luun lujuudesta.

Maailman terveysjärjestön (WHO:n) määritelmän mukaan aikuisten osteoporoosissa lonkan ja/tai lannerangan luuntiheys on vähintään 2,5 keskihajontaa (=SD, standard deviation) pienempi kuin terveiden 20–40-vuotiaiden luuntiheys (eli T-luku on pienempi kuin -2.5), toisin sanoen aikuisten osteoporoosissa luuntiheys on alentunut noin 25 % terveiden nuorten aikuisten luuntiheydestä (Looker ym. 1998, Duodecim Terveyskirjasto). Luun tiheyden väheneminen (osteopenia) puolestaan määritellään luuntiheytenä, joka on 1–2,5 keskihajontaa pienempi kuin edellä mainittu luun huipputiheys ($-2.5 < \text{T-luku} < -1$). Suurimmalla osalla yli 50 vuotiaista naisista on osteopeeninen eli alentunut luuntiheys. Kliinisessä diagnostiikassa käytetään reisiluun kaulan luuntiheyttä etenkin yli 50-vuotiailla, koska lannerangan luuntiheysmittaukseen liittyy virhelähteitä (kuten selkärangan kulumamuutokset, aorttakalkit, nikaman kasaan painumiset). Nuorten aikuisten

luuntiheyden raja-arvot on määritelty kansainvälisesti (NHANES III, National Health and Nutrition Examination Survey (Looker ym. 1998). On olemassa myös kansallisia vertailuarvoja, mutta yleinen käytäntö on NHANES III kriteerien käyttö.

Tyypilliset osteoporoosin aiheuttamat pienienenergiaiset murtumat ovat rannemurtuma, nikamamurtuma, lonkkamurtuma ja olkaluun yläosan murtuma. Osteoporoottinen luuntiheys on kuitenkin koko kehon sairaus ja saattaa olla osasyynä mihin tahansa murtumaan. Lonkka- ja nikamamurtumiin liittyy merkittävästi lisääntynyt kuolleisuus pitkässä seurannassa ja muiden murtumien ohella ne aiheuttavat huomattavia kustannuksia sekä invaliditeettia. On huomioitava, että lonkka- ja nikamamurtumapotilaat ovat suureksi osaksi monisairaita ja iäkkäitä. On arvioitu, että Suomessa tapahtuu lähes 40 000 luunmurtumaa, joiden taustalla on luuston haurastuminen. Yksin lonkkamurtumia sattuu Suomessa yli 6 000, jotka pienienenergiaisina ovat aina osoitus luuston lujuuden heikkenemisestä. Yhden lonkkamurtumapotilaan hoitoon kuluu keskimäärin 33 vuorokautta ja kuolleisuus on 25 % ensimmäisen murtumanjälkeisen vuoden aikana.

Kun osteoporoosia ehkäistään ennen ensimmäistä pienienenergiaista murtumaa (primaaripreventio), on olennaista selvittää pienienenergiaisen murtuman kokonaisriski ja sen perusteella kohdentaa luuntiheysmittaus (DXA-tutkimus) niihin henkilöihin, jotka mittauksesta hyötyvät. Kohonneen murtumariskin tunnistaminen ennen ensimmäistä murtumaa on kuitenkin sattumanvaraista eli opportunistista eikä tällä hetkellä murtumariskiä seulota väestötasolla. Erityisen tärkeää on, että ensimmäisen pienienenergiaisen murtuman jälkeen selvitetään murtumariski ja tämän perusteella arvioidaan luuntiheysmittauksen, lääkityksen ja muun osteoporoosin hoidon tarve (sekundaaripreventio).

2.1 Luuntiheyden luonnollinen kulku

Luun määrä kasvaa 20–30 vuoden ikään asti ja säilyy melko muuttumattomana 40 vuoden ikään asti, mikäli henkilöllä ei ole erityisiä sekundaarisia luun tiheyden laskulle altistavia

tekijöitä. Sen jälkeen luun määrä pienenee ja naisilla pienentyminen myös kiihtyy miehiä enemmän menopausista johtuen. Luun häviäminen nopeutuu edelleen elämänkaaren loppupäässä sekä miehillä että naisilla. Naiset menettävät elämänsä aikana hohkaluustaan noin 50 prosenttia ja putkiluustaan 30 prosenttia ja miehet vastaavasti 30 prosenttia ja 20 prosenttia. Yli 50-vuotiaiden suomalaisten naisten reisiluun kaulan luuntiheys pienenee keskimäärin noin 10 prosenttia 25 vuoden aikana. Osteopeniaa tai osteoporoosia on arvioilta noin 44 prosentilla yli 65-vuotiaista (Wright NC ym. 2014).

Määrällisesti suurin osa pienienergiaisista murtumista tapahtuu osteopeenisen luuntiheyden omaavalle väestönosalle. Osteoporoottinen luuntiheys taas nostaa murtumariskiä enemmän, mutta määrällisesti osteoporoottisen luuntiheyden omaava väestönosa on pienempi. Näin ollen osteoporoottinen luuntiheys ei yksinään riitä murtumariskin arviointiin, vaan muut pienienergiaisia murtumia ennustavat riskitekijät on myös otettava huomioon. Lisäksi jokainen pienienergiainen murtuma nostaa uuden murtuman riskiä merkittävästi.

2.2 Vaikutukset toimintakykyyn

Osteoporoottinen luuntiheys ei itsessään heikennä toimintakykyä. Kaikki osteoporoosiin liittyvät murtumat aiheuttavat kipua ja heikentävät ihmisen toimintakykyä merkittävästi, etenkin alaraajamurtumien osalta. Olkaluun yläosan murtumat haittaavat merkittävästi päivittäisiä toimia, kuten syömistä ja hygieniasta huolehtimista. Rintanikamien murtumat paitsi haittaavat liikkumista ja aiheuttavat kipua, vaikuttavat ääritapauksissa jopa hengitystoimintaan. Lonkkamurtuma estää ihmisen liikkumisen kokonaan ennen sen kirurgista korjaamista. Nikama- ja lonkkamurtumat lisäävät kuolleisuutta.

3 Arvioitava menetelmä

3.1 Menetelmän kuvaus

Luun mineraalipitoisuuden mittaukseen tavallisimmin käytetty menetelmä perustuu kahden eri energisen röntgensäteilyn vaimentumisen mittaamiseen (DXA). Menetelmää sovelletaan tyypillisesti sentraalisen tai perifeerisen luuston mineraalipitoisuuden mittaamiseen. Sentraalisessa mittauksessa tutkimus kohdistetaan lannerangan tai reisiluun kaulan alueelle. Perifeeriseen luuston mittauksessa tarkasteltavana alueena on raajojen alueen luusto. Käytettävästä tekniikasta riippuen tutkimuksen kesto on tyypillisesti 1–10 minuuttia. (Aallos 2005, IAEA 2010, Bonnick 2006)

Röntgensäteilyn vaimennus väliaineessa syntyy oleellisilta osin kahden erillisen prosessin, Comptonin sironnan ja valosähköisen ilmiön, vaikutuksesta. Näiden ilmiöiden keskinäinen suhde riippuu käytettävän säteilyn energiasta sekä väliaineen elektronitiheydestä ja järjestysluvusta. Käyttämällä tunnettuja röntgensäteilyn energioita, voidaan väliaineen koostumus laskea useammalla kuin yhdellä röntgensäteilyn energialla tehdyn mittauksen perusteella. Laskenta sisältää oletuksia mittausalueella olevien kudosten suhteesta, joka voi tuottaa virhettä tuloksiin, jos kohdealueella on ylimääräistä kalkkeumaa tai ikääntymiseen liittyviä kulumia. (Aallos 2005, IAEA, 2010, Bonnick 2006)

Luun mineraalipitoisuuden mittausta tapahtuu rajaamalla haluttu mielenkiintoalue DXA-kuvauksen tuloksena syntyneestä kuvasta. Tyypillisesti rajausta kuvasta tapahtuu automaattisesti, mikä lisää tutkimuksen toistettavuutta. Laitteen käyttäjä voi tarvittaessa säätää analyysiin käytettävää aluetta, mikäli kuvauksessa havaitaan tuloksiin vaikuttavia kuvavirheitä. Tyypillisiä virheitä aiheuttavat rasvakudoksen epätasainen jakautuminen mielenkiintoalueella, tutkittavan liikkuminen kuvauksen aikana sekä ylimääräiset metalliset implantit tai esineet kuvausalueella. Mahdolliset kuvavirheet tulee huomioida analyysissä tai tarvittaessa uusien kuvien kuvaus. (IAEA 2010)

DXA-tutkimuksessa käytettävästä säteilystä tutkittavalle aiheutuva efektiivinen annos on enintään joitakin kymmeniä mikrosievertejä. Sentraalisen luun mineraalipitoisuuden mittauksesta aiheutuva efektiivinen annos vaihtelee eri laitteilla ja kuvausohjelmilla käytettävästä tekniikasta riippuen (Aallos 2005, Damilakis 2010). Säteilystä aiheutuvaa haittaa kuvaavana riskikertoimena voidaan käyttää 3,5 prosenttia yhtä sievertiä kohti (ICRP 2007), koska tutkittavista iso osa olisi 60 vuotta täyttäneitä. Jos 30 000:lle oireettomalle henkilölle tehtäisiin vuosittain DXA-tutkimus kahdesta kohteesta, josta aiheutuu 0,1 millisievertin efektiivinen annos, siitä aiheutuisi yhteensä 3 sievertin kollektiivinen efektiivinen annos. Tilastollisesti voidaan arvioida, että säteilyaltistus aiheuttaisi tällöin 0–1 henkilön kuoleman.

Vaihtoehtoisia menetelmiä luuntiheyden mittaamiselle ovat tietokonetomografia, raajojen DXA-tutkimus, digitaalinen radiogrammetria (DXR) ja raajojen ultraäänimittaus. Näiden menetelmien soveltuvuudesta osteoporoottisen luuntiheyden arviointiin ei ole kuitenkaan riittävästi näyttöä, jotta niitä voitaisiin käyttää sentraalisen DXA-tutkimuksen sijaan. (Ward 2017)

3.2 Kuvantamistutkimuksen kohderyhmä

Arvioitavan menetelmän kohteena on 40 vuotta täyttänyt väestö. Tutkimuksissa on todettu, että väestön huippuluuntiheys saavutetaan 30-40 ikävuoden aikana. Naisilla luuntiheys pienenee miehiä enemmän vaihdevuosiin liittyvän estrogeenitason pienenemisen vuoksi. Murtumariskiä arvioiva [FRAX murtumariskilaskuri](#) on kehitetty 40-90 vuotiaalle väestölle perustuen lukuisiin väestöpohjaisiin tutkimuksiin. Ennen 40 ikävuoden aikana todettava osteoporoosi liittyy yleensä muihin sairauksiin, eli on niin sanottu sekundaarinen osteoporoosi.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

4.1 Nykyiset tutkimus- ja hoitokäytännöt

Pienienergiaisten murtumien riskin selvittäminen vaatii itsenäisten murtumien riskitekijöiden selvittämistä. Tällä hetkellä validoiduin ja käytetyin murtumariskin arviointityökalu on [FRAX-murtumariskilaskuri](#). Se ottaa huomioon lukuisia murtumariskin vaikuttavia tekijöitä ja antaa 10 vuoden ennustearvon lonkkamurtumalle ja kaikille tyypillisille osteoporoosiin liittyville murtumille (lonkka-, nikama-, ranne-, olkaluun yläosan murtumat). FRAXin perustella saadaan murtumariski (pieni, keskisuuri, suuri). FRAXin ilmoittama murtumariski on ohjeellinen ja lopullinen päätös luuntiheysmittauksesta tai hoidon aloittamisesta perustuu aina klinikon yksilölliseen ja kokonaisvaltaiseen murtumariskin arvioon potilaalla.

Yhtenä FRAXin riskitekijänä on luuntiheys, mutta sitä ei ole välttämätöntä käyttää murtumariskin arvioinnissa, sillä mikäli muiden pienienergiaisten murtumien itsenäisten riskitekijöiden perusteella pienienergiaisen murtuman riski on riittävän suuri (eli FRAX työkalun ilmoittamalla hoitotasolla), ei luuntiheysmittausta tarvita. Näin ollen FRAX-riskilaskuria voidaan käyttää apuna myös luuntiheysmittaukseen ohjaamisessa, jolloin voidaan välttyä turhilta DXA-tutkimuksilta ja toisaalta lisätä DXA-tutkimuksen kustannusvaikuttavuutta.

FRAX ei sovellu kovin hyvin sekundaarisen osteoporoosin riskin arvioon. Ne ovat erityistilanteita, joissa monesti joudutaan tyytymään kliiniseen arviointiin ja esimerkiksi näytön astetta on hankalampi arvioida, koska sairauksia on kymmeniä, tutkimuksia on melko rajoitetusti, ainakin verrattuna primaariin osteoporoosiin.

Suomessa osteoporoosia hoidetaan ensisijaisesti perusterveydenhuollossa ([Kanis JA ym. 2021](#), Käypä hoito 2020). Osteoporoosin hoito aloitetaan kohonneen murtumariskin vuoksi FRAX-riskiarvion perusteella. FRAX-työkalussa on sisällytetty hoitorajat

osteoporoosin hoidon aloittamiselle. Mikäli henkilöllä todetaan osteoporoottinen luuntiheys ennen FRAX-murtumariskin arviota, hänelle pitää silti tehdä FRAX-murtumariskiarvio, johon hoito perustuu.

Osteoporoosia hoidetaan Suomessa eri erikoisalojen, kuten endokrinologian, sisätautien, yleislääketieteen, geriatrian, ortopedian ja gynekologian, toimesta. Vaikka on mahdollista, että nämä erikoisalat kouluttavat harjoittelijansa riittävän hyvin, laaja vaihtelu saattaa heijastaa epä johdonmukaisuutta potilaiden hoidossa ja perusterveydenhuollon lääkäreiden koulutuksessa. ([Kanis JA ym. 2021](#))

DXA-laitteiden lukumäärä Suomessa ja tehtyjen luuntiheysmittausten lukumäärä on esitetty taulukossa 1. Terveyskeskuksessa kirjatuksi ilmoitettujen toimintaohjeiden lukumäärät tuen ja ohjauksen tarjoamisesta osteoporoosiriskissä oleville tai osteoporoosia sairastaville on esitetty taulukossa 2.

4.2 Käypä hoito –suositus

Osteoporoosin Käypä hoito -suosituksen päivitys on valmistunut loppuvuodesta 2020. Suosituksessa otettiin kantaa osteoporoosin seulontaan ja todettiin että suuntaamaton seulonta ei ole suositeltavaa. DXA-tutkimuksen saatavuus on rajallinen ja suuntaamattoman seulonnan kustannusvaikuttavuus on huono. Käypä hoito -suositus suosittelee pienien energian murtuman riskin selvittämisessä FRAX-työkalua, ja DXA-tutkimusta primaarin osteoporoosin selvittämiseksi tämän riskiarvion perusteella. **Mikäli murtumariski on FRAXin ilmoittamana suuri (FRAXissa olevien laitekohtaisten National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)-kriteerien perusteella), voi osteoporoosin hoidon aloittaa ilman DXA-tutkimusta. Vastaavasti jos murtumariski on hyvin pieni, ei DXA-tutkimusta tarvita. Murtumariskin suhteen hoitorajan absoluuttiset arvot ovat maakohtaisia, eikä absoluuttista prosentuaalista riskirajaa voi määritellä.**

Käypä hoito -suosituksen perusteella luuntiheysmittaus (sentraalinen DXA-tutkimus) on suositeltavaa, kun kyseessä on joku seuraavista:

1. Pienienergiainen murtuma, joka aiheutuu kaatumisesta samalla tasolla
2. FRAX -murtumariskin ja sekundaarisen osteoporoosin riskitekijöiden perusteella
3. Epäily osteoporoosista röntgenkuvan perusteella (nikamamuutos tai huomattava luun mineraalipitoisuuden alenema)
4. Pituuden lyhentyminen yli 4 senttimetriä ja rintarangan kyttyrä (torakaalinen kyfoosi)
5. Lapsen toistuvat murtumat

On huomattava, että luuntiheysmittaus voi olla kliinisen arvion perusteella aiheellinen tietyissä tapauksissa riippumatta FRAX-murtumariskiarviosta. Tällainen tarve voi olla erityisesti sekundaarista osteoporoosia aiheuttavia sairauksia sairastavien kohdalla. Lisäksi, mikäli ortopedisen leikkauksen yhteydessä todetaan poikkeavan huono luurakenne, on luuntiheysmittaus aiheellinen. Tällöinkin potilaan kokonaismurtumariski selvitetään riskitekijäkyselyllä.

Erityisen tärkeää on sekundaaripreventio, eli pienienergiaisen murtuman saaneen potilaan kokonaismurtumariskin arvio, ja sen perusteella arvioitu osteoporoosin hoidon ja DXA-tutkimuksen tarve. Luuntiheysmittausta ei kuitenkaan voida rajata yksinään toteutettavaksi jo murtuman saaneisiin potilaisiin. Myös osteoporoosin hoidon seurannassa luuntiheysmittaus on joskus aiheellinen. Tällaisia tilanteita ovat mm silloin, jos osteoporoosilääkettä syövälle potilaalle tulee uusi pienienergiainen murtuma.

4.3 Muut kotimaiset suositukset

Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet 2019 -julkaisun (Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2019:2) mukaan osteoporoosin perusdiagnostiikka, hoito ja lähetetiedot

tapahtuvat Käypä Hoito -suosituksen ja alueellisten mallien mukaisesti. Erikoisalakohtaisia suosituksia ei ole.

4.4 Arvio tosiasiallisesta toteutumisesta

Tarpeettomia DXA-tutkimuksia ei pitäisi tehdä. FRAX-murtumariskilaskuria on alettu käyttää Suomessa laajemmin vuoden 2010 jälkeen, mikä on selkeyttänyt luuntiheysmittaukseen ohjaamisen kriteereitä. Koska osteoporoosi on itsessään oireeton, eikä osteoporoosia seulota väestötasolla, sekundaaripreventio (eli ensimmäisen murtuman jälkeinen osteoporoosin diagnostiikka) on tärkeimmässä roolissa osteoporoosin diagnostiikassa. Perusterveydenhuollon läheteissä tulisi olla peruste luuntiheysmittaukseen lähettämisestä kiireettömän hoidon perusteiden mukaisesti.

4.5 Ulkomaiset suositukset ja käytännöt

EuNetHTA on arvioinut laajasti osteoporoosin seulontaa 65-90 vuotiaille naisille pohjautuen riskinarvioon ja luuntiheysmittaukseen. Raportin mukaan väestön seulonnasta ei ole merkittävää hyötyä pienien energiaisten murtumien ehkäisyssä.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

a. Luuntiheys (DXA-tutkimus) murtumariskin arvioinnissa

Sentraalisen (eli lannerangasta ja reisiluun kaulasta tehdyn) luuntiheyden DXA-tutkimuksen on todettu ennustavan pienien energiaisten murtumariskiä. Lukuisissa systemaattisissa katsauksissa ja väestöpohjaisissa tutkimuksissa luuntiheyden ennustearvo on ollut yhtenäinen ja selkeä (Liite A). Tieteellisen näytön aste tutkimuksen perusteella on A ([Näytön aste: Käypä hoito](#)).

b. Osteoporoosin seulonta lonkasta ja lannerangasta tehdyllä DXA-tutkimuksella

Osteoporoosin kohdentamaton seulonta DXA-tutkimuksella ei ole vaikuttavaa pienien energiaisten murtumien ehkäisyssä. Kansainvälinen EuNetHTA työryhmä ja kansainvälinen laaja meta-analyysi ovat päätyneet suosittelemaan, että murtumariskiä ei kannata seuloa ainoastaan luuntiheysmittauksilla. (Liite B). Tieteellisen näytön aste tutkimuksen perusteella on A ([Näytön aste: Käypä hoito](#)).

c. Perifeeriset luuntiheysmittaukset osteoporoosin diagnostiikassa ja murtumariskin arvioinnissa.

Perifeeriset luuntiheysmittaukset ennustavat sentraalista (reisiluun kaulan) luuntiheyttä. Perifeerisiä luuntiheysmittareita ei pidä käyttää yksinään osteoporoosin diagnostiikkaan ja pienien energiaisten murtumien riskin arvioon tai seulontaan. Useat systemaattiset kirjallisuuskatsaukset ovat todenneet, että perifeerisillä mittareilla voidaan laitekohtaisilla raja-arvoilla ennustaa reisiluun kaulan luuntiheyttä. Perifeeristen mittareiden ennustearvo murtumiin on kuitenkin huonompi kuin reisiluun kaulan luuntiheydellä (Liite C). Tieteellisen näytön aste tutkimuksen perusteella on B ([Näytön aste: Käypä hoito](#)).

6 Tilastotiedot

6.1 Potilasmäärät

Vuonna 2019 Suomessa arvioitiin olleen 45 000 uutta alentuneeseen luun tiheyteen liittyvää murtumaa. Väestön ikääntyessä osteoporoottisten murtumien lukumäärä kasvaa. Murtumia on arvioitu ilmaantuvan 56 000 vuonna 2034, joka tarkoittaa 15 000 murtumaa enemmän kuin vuonna 2019. ([Kanis JA ym. 2021](#))

WHO:n luun mineraalitiheyden mittaamiseen perustuvien osteoporoosin diagnostisten kriteerien mukaisesti Suomessa olisi vuonna 2019 ollut noin 336 000 henkilöä, joilla oli osteoporoosi, heistä 80 prosenttia oli naisia. Osteoporoosin prevalenssi suomalaisessa väestössä olisi tämän määritelmän mukaan 5,7 prosenttia. ([Kanis JA ym. 2021](#))

Osteoporoosiin liittyvät nikama- ja lonkkamurtumat lisäävät kuolleisuutta. Suomessa murtumatapahtumaan liittyvien kuolemantapausten arvioitiin olevan 112/100 000 henkilöä yli 50-vuotiaassa väestössä. ([Kanis JA ym. 2021](#))

Taulukko 1. DXA-laitteiden lukumäärä Suomessa ja tutkimusmäärät vuosina 2005–2018 (tiedot Säteilyturvakeskuksen rekistereistä).

Vuosi	DXA-laitemäärä	Tutkimus- määrä	Tutkimus- määrä	Tutkimus- määrä yhteensä
		NK6PA	NK6QA	
		(1 kohde)	(2 kohdetta)	
2005	86	5866	36726	42592
2008	83	3527	25721	29248
2011	68	738	26133	26871
2015	61	553	24427	24980
2018	49	816	29491	30307
2020	50	-	-	-

Taulukko 2 Onko terveystieteessä kirjattu toimintaohje tuen ja ohjauksen tarjoamisesta osteoporoosiriskissä oleville tai osteoporoosia sairastaville. (THL: [Tea perusterveydenhuollossa 2020](#))

Perustaulukko 22.10. Onko terveystieteessä kirjattu toimintaohje tuen ja ohjauksen tarjoamisesta seuraaville ryhmille / seuraavissa asioissa?
Osteoporoosiriskissä oleville tai osteoporoosia sairastaville

	Ei		Kyllä		Yhteensä	
	lkm	%	lkm	%	lkm	%
KOKO MAA	61	53 %	55	47 %	116	100 %
Väestö, luokiteltu						
Alle 5000	8	44 %	10	56 %	18	100 %
5 000–9 999	12	71 %	5	29 %	17	100 %
10 000–19 999	16	67 %	8	33 %	24	100 %
20 000–49 999	17	47 %	19	53 %	36	100 %
50 000 tai yli	8	38 %	13	62 %	21	100 %
AVI-alue						
Etelä-Suomen AVI	11	50 %	11	50 %	22	100 %
Itä-Suomen AVI	3	25 %	9	75 %	12	100 %
Lapin AVI	7	50 %	7	50 %	14	100 %
Lounais-Suomen AVI	13	72 %	5	28 %	18	100 %
Länsi- ja Sisä-Suomen AVI	18	56 %	14	44 %	32	100 %
Pohjois-Suomen AVI	9	50 %	9	50 %	18	100 %

Maakunta						
Etelä-Karjala	0	0 %	1	100 %	1	100 %
Etelä-Pohjanmaa	1	17 %	5	83 %	6	100 %
Etelä-Savo	1	25 %	3	75 %	4	100 %
Kainuu	0	0 %	1	100 %	1	100 %
Kanta-Häme	3	75 %	1	25 %	4	100 %
Keski-Pohjanmaa	1	100 %	0	0 %	1	100 %
Keski-Suomi	5	71 %	2	29 %	7	100 %
Kymenlaakso	0	0 %	1	100 %	1	100 %
Lappi	7	50 %	7	50 %	14	100 %
Pirkanmaa	8	57 %	6	43 %	14	100 %
Pohjanmaa	3	75 %	1	25 %	4	100 %
Pohjois-Karjala	1	100 %	0	0 %	1	100 %
Pohjois-Pohjanmaa	9	53 %	8	47 %	17	100 %
Pohjois-Savo	1	14 %	6	86 %	7	100 %
Päijät-Häme	0	0 %	3	100 %	3	100 %
Satakunta	6	100 %	0	0 %	6	100 %
Uusimaa	8	62 %	5	38 %	13	100 %
Varsinais-Suomi	7	58 %	5	42 %	12	100 %

6.2 Toimenpidemäärät, hoitojaksot, käynnit

Suomessa DXA-laitteita oli vuonna 2020 yhdeksän kappaletta miljoonaa asukasta kohden (Venelampi 2021). Keskimääräinen jonotusaika DXA-tutkimukseen oli 30 vuorokautta.

([Kanis JA ym. 2021](#))

6.3 Terveystenhuollon kustannukset

Vuonna 2019 Suomessa kaikkien murtumien aiheuttamat välittömät kustannukset olivat 406,6 miljoonaa euroa. Välittömät kokonaiskustannukset (poislukien menetetyt QALY:t) nousivat 611 miljoonaan euroon vuonna 2019, jossa huomioidaan sekä pitkäaikaisten työkyvyttömyyksien aiheuttamat kustannukset (190,9 miljoonaa euroa) ja tutkimusten ja hoidon aiheuttamat kustannukset (13,6 miljoonaa euroa). ([Kanis JA ym. 2021](#).)

Vuonna 2019 Suomessa keskimääräinen pienienergiaisen murtuman aiheuttama välitön kustannus oli keskimäärin 110,8 euroa per henkilö. Osteoporoottiset murtumat selittävät noin 2,9 prosenttia terveydenhuollon menoista. ([Kanis JA ym. 2021](#))

6.4 Työkyvyttömyyseläkkeet

Esim. uudet/vuosi, kokonaismäärä Suomessa.

6.5 Sosiaaliturvan kustannukset

Maksetut sairauspäivärahat ja eläkkeet/vuosi.

6.6 Kustannusvaikuttavuus

Pienienergiasten murtumien vuoksi Suomessa menetetyt QALY:t olvat 1 423 miljoonaa euroa ([Kanis JA ym. 2021](#)).

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Osteoporoosi ja siihen liittyvä pienienergiainen murtumariski

FRAX-murtumariskiarvion perusteella tehty sentraalisen luuntiheysmittauksen (DXA) tavoitteena on löytää ne henkilöt, joiden kohdalla hoidon aloittamisella voidaan vähentää murtuman riskiä. Kohonneen riskin todentuminen johtaa murtumaan, mikä edellyttää lääketieteellisiä toimenpiteitä sekä aiheuttaa potilaalle kipua, alentaa vähintään tilapäisesti mutta mahdollisesti myös pysyvästi toimintakykyä ja elämänlaatua ja murtuman hoitamiseen käytetään merkittävästi terveydenhuollon resursseja. Ilmankokonaisvaltaista murtumariskin ennakoarviota FRAXilla tai muulla valikoiduilla menetelmällä luuntiheysmittaus voi johtaa yli diagnostiikkaan ja tarpeettomien osteoporoosilääkitysten aloittamiseen ja toisaalta korkean murtumariskin henkilöt voivat jäädä hoitamatta. Tarpeettomat luuntiheysmittaukset lisäävät terveydenhuollon kuormitusta ja kustannuksia ja aiheuttavat vaihtoehtokustannuksia (jotain muuta jää hoitamatta, koska resursseja voi

käyttää vain kerran). Keskeistä on niin yksilö- kuin väestötason hyötyjen ja haittojen sekä resurssien käytön kannalta on, että DXA-tutkimusten kohdentaminen oireettomassa väestössä perustuu tutkimusten perusteella tunnistettuun lääketieteelliseen näyttöön tosiasiallisesti saavutettavissa olevasta terveyshyödyistä.

7.1 Hyötyjen ja haittojen suhde luuntiheysmittaukseen liittyen

Sentraalisen DXA-tutkimuksen saatavuus on rajoitettu. Tarpeettomat tutkimukset lisäävät terveydenhuollon kuormitusta ja kustannuksia. Lisäksi ilman kokonaisvaltaista murtumariskin arviota, luuntiheysmittaus voi johtaa tarpeettomien osteoporoosilääkitysten aloittamiseen ja toisaalta korkean murtumariskin omaavat henkilöt voivat jäädä hoitamatta.

Murtumien ehkäisy (mukaan lukien osteoporoosin lääkehoito, kaatumisien ehkäisy ja osteoporoosin lääkkeetön hoito) estää murtumien hoitoon liittyviä terveydenhuollon kustannuksia. Esimerkkinä yhden lonkkamurtumapotilaan hoitojakson pituus on noin 33 vrk (2015 THL) ja lonkkamurtumiin liittyy noin 25 % kuolleisuus murtuman jälkeisenä vuotena. Lisäksi nikamamurtumiin liittyy 15 vuoden seuranta-aikana yhtä suuri mortaliteetti kuin lonkkamurtumiin. Muut osteoporoosiin liittyvät murtumat aiheuttavat myös lisäkustannuksia. Murtumien ehkäisy on siis olennaista. Sentraalinen DXA-tutkimus on oleellinen osa murtumariskin arvioita, kun se perustuu kokonaisvaltaiseen murtumariskin selvittämiseen tai erityiseen kliiniseen syyhyyn (kts. edellä 4.2 Käypä hoito).

EUnetHTA:n raportissa mukana olleissa tutkimuksissa ei käsitelty ylidiagnostiikkaa. SOS-

7.2 Autonomia eli itsemääräämisoikeus

Oleellista on, että oireeton henkilö saa riittävästi tietoa tutkimuksen merkityksestä ja tulokseen liittyvistä mahdollisista hoitovaihtoehtoista. Osteoporoosi ei vääjäämättä johda murtumaan, mutta sen riski nousee ja tämä on hänelle selitettävä ymmärrettävästi jo ennen tutkimusta. Jos henkilö ei ole motivoitunut riskiä alentaviin toimenpiteisiin, ei riskin suuruutta ole perusteltua arvioida. Tieto riskistä voi lisätä merkittävästi ahdistusta ja myös

rajoittaa henkilön toimintaa murtumariskin pelosta. Toimintojen rajoittamista voi tapahtua myös silloin, kun hän sitoutuu ennaltaehkäiseviin hoitoihin.

7.3 Ihmisen kunnioittaminen

Tutkimukseen tai mahdolliseen hoitoon ei liity ihmisarvoa mahdollisesti loukkaavaa piirrettä.

7.4 Oikeudenmukaisuus ja yhdenvertaisuus

Terveystieteiden palveluvalikoiman tulee mahdollistaa väestötasolla paras mahdollinen terveyshyöty huomioiden yhteiskunnan käytettävissä olevat voimavarat. Vakavia terveyshaittoja ehkäisevien menetelmien tulee olla saatavilla niistä tutkimusnäytön ja kustannusvaikuttavuuden perusteella hyötyville henkilöille.

FRAX-murtumariskiarviotyökalu on avoimesti ja ilmaiseksi saatavilla niin terveydenhuollon ammattilaisille kuin kaikille potilaillekin.

7.5 Eettiset tekijät itse menetelmän arvioon liittyen

EUnetHTA:n raportissa todetaan, ettei yli diagnostiikkaa käsitelty mukana olleissa tutkimuksissa. Sen sijaan Merljin ym. tutkimuksessa todetaan, että viime aikaisissa tutkimuksissa on kyseenalaistettu murtumariskin arviointia ennen osteoporoosia ehkäisevän lääkityksen aloittamista (Liite B).

8 Kansalaisnäkökulma

Kansalaisnäkökulmasta korostettiin pienien energiaisten murtumien ehkäisyssä kaatumisten ehkäisyä. Lisäksi toivottiin täydennystä seulontojen ja hoitojen osalta, mutta kriteerit eivät koske osteoporoosin seulontaa tai lääkehoidon indikaatioita.

9 Valmistelun vaiheet

- 16.12.2020 Kuvantamistutkimusten jaoston perustaminen
- 4.2.2021 Puheenjohtajan ja jäsenten nimeäminen Kuvantamistutkimusten jaostoon
- 18.2. Kuvantamistutkimusten jaoston 1. kokous
- 23.2. pienryhmäpalaveri
- 26.3. Kuvantamistutkimusten jaoston 2. kokous
- 21.4. Kuvantamistutkimusten jaoston 3. kokous
- 7.5. pienryhmäpalaveri
- 17.5. pienryhmäpalaveri
- 19.5. Kuvantamistutkimusten jaoston 4. kokous
- 27.5. pienryhmäpalaveri
- 11.6. pienryhmäpalaveri
- 15.6. Kuvantamistutkimusten jaoston 5. kokous
- 17.8. Kuvantamistutkimusten jaoston 6. kokous
- 7.9. pienryhmäpalaveri
- 20.9. Kuvantamistutkimusten jaoston 7. kokous
- 6.10. Kriteerien ja valmistelumuistion hyväksyminen lausunnolle Lausuntopalvelu.fi -palvelussa
- 21.10. Kuvantamistutkimusten jaoston 8. kokous
- 25.10.-22.11. Kriteerit ja valmistelumuistio lausunnolla Lausuntopalvelu.fi -palvelussa
- 29.11. Kuvantamistutkimusten jaoston 9. kokous
- 15.12. Palveluvalikoimaneuvosto / lopullinen hyväksyminen

Esitys oli lausunnolla 25.10.–22.11.2021. Lausuntoja pyydettiin keskeisiltä viranomaisilta, järjestöiltä, johtajaylilääkäreiltä ja toiminnanharjoittajilta. Lausuntoja saatiin yhteensä yhdeksän kappaletta. Lausunnoissa esitetyt huomiot on pyritty mahdollisuuksien mukaan huomioimaan esityksen viimeistelyssä.

Lausuntojen perusteella täydennettiin valmistelumuistiotä ja laadittiin kriteereille lyhyet perustelut. Valmistelumuistiossa selvennettiin erityisesti kaatumisten sisältymistä murtumariskin arviointiin. Lisäksi täsmennettiin, että FRAXin ilmoittama murtumariski on ohjeellinen ja lopullinen päätös luuntiheysmittauksesta tai hoidon aloittamisesta perustuu aina klinikon yksilölliseen ja kokonaisvaltaiseen murtumariskin arvioon potilaalla. Valmistelumuistiotä ei täydennetty seulontojen tai hoidon osalta, koska kriteerit eivät koske osteoporoosin seulontaa tai lääkehoidon indikaatioita.

10 Kriteerien valmisteluun ja hyväksymiseen osallistuneet

Kriteerien valmistelu

Kuvantamistutkimusten jaosto:

Puheenjohtaja 18.2.2021-1.3.2021: Minna Kaila, Helsingin yliopisto

Puheenjohtaja 24.3.2021 alkaen: Jarmo J Koski, ESSOTE

Teuvo Antikainen, KSKS

Merja Auero, STM 18.2.2021-6.10.2021

Marja Ekholm, Turun yliopisto 18.2.2021-5.5.2021

Sirkku Jyrkkiö, STM

Juha Peltonen, HUS

Sanna Seppänen, Peruskuntayhtymä Karviainen 6.10.2021–

Raija Seuri, HUS

Annina Sipola, Oulun yliopisto 6.10.2021–

Joonas Sirola, KYS

Tero Soukka, TYKS 6.10.2021–

Sihteeristöstä:

Ilona Autti-Rämö, pääsihteer

Ritva Bly, erityisasiantuntija

Reima Palonen, erityisasiantuntija

Laura Sandström, asiantuntija

Kriteerien hyväksyminen

Kriteerien lopulliseen hyväksymiseen Palkon kokouksessa 15.12.2021 ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja: Lääkintöneuvos Sirkku Pikkujämsä, sosiaali- ja terveysministeriö,

Jäsenet ja varajäsenet:

Tapani Hämäläinen, varapuheenjohtaja, lääkintöneuvos, sosiaali- ja terveysministeriö

Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapuheenjohtaja, professori, Lapin yliopisto

Janne Leinonen, varapuheenjohtaja, johtava ylilääkäri, Kansaneläkelaitos

Katri Vehviläinen-Julkunen, professori, Itä-Suomen yliopisto

Minna-Liisa Luoma, tutkimuspäällikkö, Terveysten ja hyvinvoinnin laitos

Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto, Duodecim

Sari Raassina, johtaja, Suomen Kuntaliitto

Miia Turpeinen, arviointiyliääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Heikki Lukkarinen, toimialuejohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Anu Maksimow, arviointiyliääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri

Kaisa Riala, ryhmäpäällikkö, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto

Vesa Kiviniemi, arviointipäällikkö, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Marja Pöllänen, dosentti, Turun yliopisto

Ismo Linnosmaa, professori, Itä-Suomen yliopisto

11 Lisätiedot

11.1 Röntgensäteily

Röntgenkuvauksessa käytettävä säteily on luonteeltaan sähkömagneettista säteilyä, jonka energia riittää aiheuttamaan muutoksia biologisessa kudoksessa. Säteilyn suorat vuorovaikutukset kudoksen kanssa ovat hyvin pieniä, eikä sitä voi esimerkiksi havaita ihmisen aistein. Säteilyn energia riittää kuitenkin pilkkomaan vesimolekyyliä, jonka hajoamistuotteet voivat edelleen reagoida DNA-molekyylien kanssa aiheuttaen muutoksia solujen perimään. Tilastollisesti nämä vaikutukset voivat pitkän ajan kuluessa kertyä muiden solumuutosten kanssa johtaen syövän kehittymiseen.

Säteilyn haittavaikutuksia voidaan arvioida painottamalla tunnettua fysikaalista säteilyannosta kyseessä olevan säteilyn painotuskertoimella sekä säteilyn jakautumista eri elinten välille kuvaavalla kudospainotuskertoimella. Yleisesti ottaen sellaiset elimet ovat herkimpiä säteilylle, joissa tapahtuu paljon solujen jakautumista. Säteilyn haittavaikutuksia kuvaavana tilastollisena suureena käytetään efektiivistä annosta, jonka yksikkö on Sievert (Sv).

Suomalaisen keskimääräinen säteilyannos vuonna 2018 oli 5.9 millisievertiä (Siiskonen 2018), josta ylivoimaisesti suurin osa aiheutuu Radon-säteilystä. Vastaavasti ulkoilmassa havaittu taustasäteily on tyypillisesti noin 0,1–0,2 mikrosievertiä riippuen paikkakunnasta. Maapallon ilmakehä suodattaa voimakkaasti avaruudesta tulevaa kosmista säteilyä ja säteilyn annosnopeus saattaa kansainvälisellä lennolla olla jopa yli satakertainen verrattuna maan pinnan tasoon.

Lääketieteellisten röntgentutkimusten säteilyannokset vaihtelevat merkittävästi riippuen tutkimuksen laajuudesta ja vaativuudesta. Tyypillisestä keuhkoröntgenkuvasta aiheutuva efektiivinen annos noin 0,03 millisievertiä ja lannerangan röntgenkuvauksesta noin 0,8 millisievertiä. Kehittyneemmissä tekniikoissa, kuten tietokonetomografiassa, tutkimuksesta

aiheutuva säteilyaltistus voi olla korkeampi ja riippuu voimakkaasti potilaan koosta ja halutun kuvan tarkkuudesta. Tietokonetomografiatutkimuksesta aiheutuva säteilyaltistus on tyypillisesti 1–9 millisievertiä (<https://www.stuk.fi/aiheet/sateily-terveydenhuollossa/rontgentutkimukset/rontgentutkimusten-sateilyannoksia>).

Yleisesti lääketieteellisen röntgenkuvauksen säteilyaltistukset aiheuttavat vähän biologisia vaikutuksia soluun suhteessa kaikkiin solussa tapahtuviin muutoksiin. Täten röntgenkuvauksen laskennalliset riskit eivät ikinä ole sovellettavissa yksilön haittavaikutusten riskiin vaan arvioinnin voi kohdistaa ainoastaan suurempaan joukkoon, johon tutkimuksista aiheutuva säteily kohdistuu.

12 Yhteenveto

Johdanto

Osteoporoosi eli luukato on merkittävä kansansairaus. Primaarilla osteoporoosilla tarkoitetaan osteoporoosia, jonka taustalla ei ole sairautta ja sekundaarisella osteoporoosilla sairauksiin tai lääkehoitoon liittyvää osteoporoosia. Osteoporoosi itsessään on oireeton, mutta sen aiheuttamat murtumat aiheuttavat kustannuksia, kipua ja invaliditeettia. Osteoporoosin hoidon tavoitteena on ehkäistä murtumia. Osteoporoosi (eli osteoporoottinen luuntiheys) diagnosoidaan matala-annoksiseen röntgensäteilyyn pohjautuvalla sentraalisella DXA-tutkimuksella (i.e. luuntiheysmittaus). Osteoporoosin diagnoosi ennen pienien energiaisten murtumaa on mahdollista tehdä ainoastaan sentralisella luuntiheysmittauksella (DXA). Osteoporoosiin liittyvien pienien energiaisten murtumien ehkäisyssä on tärkeää ottaa luuntiheyden lisäksi huomioon kaikki itsenäiset murtumien riskitekijät, joita on lukuisia kuten korkea ikä ja matala painoindeksi. Vaikka DXA-tutkimuksesta aiheutuva säteilyannos on hyvin pieni, turhia DXA-tutkimuksia pitää välttää. Turhat tutkimukset aiheuttavat muun muassa terveydenhuollon kustannuksia. Näiden kriteerien tavoitteena on selvittää, milloin DXA-tutkimus ei ole oikeutettu primaarisen

osteoporoosin diagnostiikassa. Kriteerit eivät koske osteoporoosin seulontaa tai lääkehoidon indikaatioita.

Tausta

Joulukuussa 2018 voimaan tulleen säteilylain (859/2018) 111 §:n perusteella lääketieteellisen säteilyaltistuksen oikeutuksesta on laadittava kyseistä henkilöä koskeva erityinen kirjallinen perustelu silloin, kun oireettomaan henkilöön kohdistuva taudin varhaista toteamista varten tarvittava säteilyaltistus ei ole osa seulontaohjelmaa. Perustelun laatimisessa on noudatettava palveluvalikoimaneuvoston laatimia tutkimukseen pääsyn kriteerejä, mikä vaatimus koskee myös yksityisestä terveydenhuollosta annetussa laissa tarkoitettuja terveydenhuollon palveluja. Säteilylaki on voimassa koko Suomessa Ahvenanmaa mukaan lukien. Säteilylailla täytäntöönpannaan säteilyturvallisuudirektiiviä 2013/59/Euratom.

Sentraalisen (eli lannerangasta ja reisiluun kaulasta tehdyn) luuntiheyden DXA-tutkimuksen on todettu ennustavan pienienenergiaista murtumariskiä. Osteoporoosin kohdentamaton seulonta DXA-tutkimuksella ei ole vaikuttavaa pienienenergiaisten murtumien ehkäisyssä. Kansainvälinen EUnetHTA työryhmä ja kansainvälinen laaja meta-analyysi ovat päätyneet suosittelemaan, että murtumariskiä ei kannata seuloa ainoastaan luuntiheysmittauksilla. Perifeeriset luuntiheysmittaukset ennustavat sentraalista (reisiluun kaulan) luuntiheyttä. Perifeerisiä luuntiheysmittareita ei pidä käyttää yksinään osteoporoosin diagnostiikkaan ja pienienenergiaisten murtumien riskin arvioon tai seulontaan.

Tavoitteet

Kun osteoporoosia ehkäistään ennen ensimmäistä pienienenergiaista murtumaa (primaaripreventio), on olennaista selvittää pienienenergiaisen murtuman kokonaisriski ja sen perusteella kohdentaa luuntiheysmittaus (DXA-tutkimus) niihin henkilöihin, jotka

mittauksesta hyötyvät. Kohonneen murtumariskin tunnistaminen ennen ensimmäistä murtumaa on kuitenkin sattumanvaraista eli opportunistista eikä tällä hetkellä murtumariskiä seulota väestötasolla. Erityisen tärkeää on, että ensimmäisen pienienenergiaisen murtuman jälkeen selvitetään murtumariski ja tämän perusteella arvioidaan luuntiheysmittauksen, lääkityksen ja muun osteoporoosin hoidon tarve (sekundaaripreventio). Oleellista on huomata, että osteoporoosi itsessään on luuntiheys sairaus ja se on oireeton.

Kokonaisvaltaiseen murtumariskin arvioon käytetään yleisesti ns. FRAX-työkalua. Myös Käypä hoito -suositus suosittelee pienienenergiaisen murtuman riskin selvittämisessä FRAX-työkalua, ja DXA-tutkimusta primaarin osteoporoosin selvittämiseksi tämän riskiarvion perusteella. **Mikäli murtumariski on FRAXin ilmoittamana suuri (FRAXissa olevien laitekohtaisten National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)-kriteerien perusteella), voi osteoporoosin hoidon aloittaa ilman DXA-tutkimusta. Vastaavasti jos murtumariski on hyvin pieni, ei DXA-tutkimusta välttämättä tarvita.** **Murtumariskin suhteen hoitorajan absoluuttiset arvot ovat maakohtaisia, eikä absoluuttista prosentuaalista riskirajaa voi määritellä.** FRAXin ilmoittamat kynnysarvot murtumariskille ovat ohjeellisia ja lopullinen päätös luuntiheysmittauksesta tai hoidon aloittamisesta perustuu aina klinikon yksilölliseen kokonaisvaltaiseen murtumariskin arvioon potilaalla.

Lähdeviitteet

Aallos S-M. Potilaan säteilyaltistus luun mineraalipitoisuuden mittauksissa, diplomityö, 2005.

Bonnick SL, Lewis LA. Bone densitometry for technologists. Totowa, NJ: Humana Press; 2006.

Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. European radiology. 2010 Nov;20(11):2707-14.

[Duodecim Terveyskirjasto](#). Osteoporoosi.

EUnetHTA. [Screening for osteoporosis in the general population](#). 2019.

IAEA (International Atomic Energy Agency). 2010. Dual Energy X Ray Absorptiometry for Bone Mineral Density and Body Composition Assessment, human health series 15.

International Commission on Radiological Protection (ICRP), "The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103," Ann. ICRP0146-6453 37, 1– 332 (2007).10.1016/j.icrp.2007.11.001

Kanis JA, Norton N, Harvey NC ym. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos 16, 82 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9>

Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC Jr, Lindsay R. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. Osteoporos Int. 1998;8(5):468–489. doi: 10.1007/s001980050093 Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisu 2019:2. [Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet](#).

T Merlijn, K M A Swart, H E van der Horst , J C Netelenbos, P J M Elders. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2020 Feb;31(2):251-257. doi: 10.1007/s00198-019-05226-w.

Venelampi E. (toim.). Säteilyn käyttö ja muu säteilylle altistava toiminta – Vuosiraportti 2020. STUK-B 266. Säteilyturvakeskus, 2021.

Ward RJ, Roberts CC, Bencardino JT, Arnold E, Baccei SJ, Cassidy RC, Chang EY, Fox MG, Greenspan BS, Gyftopoulos S, Hochman MG. ACR Appropriateness Criteria® osteoporosis and bone mineral density. Journal of the American College of Radiology. 2017 May 1;14(5):S189-202.

Wright NC, Looker AC, Saag KG ym. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. J Bone Miner Res 2014;29:2520-6

LIITE A:

Viswanathan ym. 7 arvioivat systemaattisessa katsauksessaan 23 alkuperäistutkimuksen tuloksia sentraalisen lannerangan ja reisiluun kaulan BMD-mittauksen (bone mineral density, luun mineraalipitoisuus) kyvystä ennustaa murtumia. Tutkimuspopulaatio koostui 50–95-vuotiaista miehistä ja naisista. Katsauksessa arvioitiin luuntiheysmittauksen kykyä ennustaa kaikkia osteoporootisia murtumia, nikamamurtumia ja lonkkamurtumia. Systemaattiseen katsaukseen otetuissa julkaisuissa AUC-arvot olivat hieman korkeampia lonkkamurtumien ennustamisessa (AUC-vaihteluväli 0,69–0,81) kuin muiden murtumatyyppien ennustamisessa (AUC-vaihteluväli: kaikki murtumat 0,66–0,69, selkärangan murtumat 0,70–0,73).

Katsauksessa mukana olleiden tutkimusten välillä todettiin paljon epäyhtenäisyyttä ja julkaisuharha todettiin pieneksi.

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida tasokkaaksi ja sovellettavuus suomalaiseseen väestöön hyväksi 8 134 yli 65-vuotiaan valkoihoisen naisen SOF-tutkimuksessa 1 (Study of Osteoporotic Fractures) todettiin melko lyhyessä, keskimäärin 0,7 vuoden seurannassa yhteensä 208 murtumaa 191 tutkittavalla, kun selkärangan murtumia ei huomioitu. Ensimmäinen sentraalinen DXA-tutkimus ennusti kaikkien murtumien riskiä. Reisiluun proksimaaliosan luuntiheyden lasku 1 SD:n nosti murtumariskin 1,4-kertaiseksi (95 % luottamusväli 1,2–

1,63) ja selkärangan luuntiheyden laskun 1,35-kertaiseksi (95 % luottamusväli 1,15–1,58). Saman tutkimusryhmän (SOF-tutkimus) aineistossa pidemmässä, keskimäärin 1,8 vuoden seurannassa 2 reisiluun kaulan luuntiheyden yhden SD:n lasku lisäsi murtumariskiä 2,6-kertaiseksi (95 % luottamusväli 1,9–3,6). Lonkkamurtumia ryhmässä ilmeni 65. Reisiluun kaulan BMD:n alimman kvartiilin lonkkamurtumariski oli 8,5-kertainen BMD:n korkeimpaan kvartiiliin verrattuna.

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida tasokkaaksi ja sovellettavuus suomalaisen väestöön hyväksi.

Suomalaisessa väestöpohjaisessa OSTPRE väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa 3 mitattiin 3 222 perimenopausaalisen (iän keskiarvo 53,4 vuotta, vaihteluväli 47–59 vuotta) naisen sentraalinen luuntiheys DXA-tutkimuksella ja selvitettiin luuntiheyden vaikutusta murtumien riskiin. Keskimäärin 2,4 vuoden seurannassa ilmaantui 183 murtumaa 168 tutkittavalle. Luuntiheyden lasku 1 SD:n verran lannerangassa 2,4 vuoden seurannassa nosti kaikkien murtumien riskiä 1,5-kertaiseksi ja reisiluun kaulassa 1,41-kertaiseksi. Osteoporoottisten murtumien (ranne, olkaluu, lanneranka) riskin nousu oli vastaavasti 1,67- ja 1,61-kertainen lannerangan ja reisiluun kaulan osalta. Mittauspaikasta ja murtumatyypistä riippuen alentuneen luuntiheyden vaikutus murtumarisktiin oli 1,42–2,38-kertainen.

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida tasokkaaksi ja sovellettavuus suomalaisen väestöön hyväksi.

Hollantilaisessa väestöpohjaisessa Rotterdam-tutkimuksessa 4, johon otettiin 55-vuotiaita tai vanhempia miehiä tai naisia, 7 806 osallistujasta 5 794:lle tehtiin reisiluun kaulan tiheysmittaus (2 437 miestä, 3 357 naista) ja arvioitiin luuntiheyden merkitystä murtuman riskitekijänä pitkällä aikavälillä (seuranta-aika 6,8 vuotta, SD 2,3 vuotta). Reisiluun kaulan

luuntiheyden lasku 1 SD:n verran lähtötasosta lisäsi kaikkien murtumien riskiä naisilla 1,5-kertaiseksi (95 % luottamusväli 1,4–1,6) ja miehillä 1,4-kertaiseksi (95 % luottamusväli 1,2–1,6), kun selkärangan murtumat jätettiin huomiotta. Lonkkamurtuman riski kasvoi vastaavasti naisilla 2,1-kertaiseksi (95 % luottamusväli 1,7–2,5) ja miehillä 2,3-kertaiseksi (95 % luottamusväli 1,6–3,3).

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida tasokkaaksi ja sovellettavuus Suomalaiseen väestöön hyväksi

SOF-tutkimuksen pitkäaikaistulokset 5 olivat hyvin samansuuntaisia. 6 892 yli 65-vuotiaalta valkoihoiselta naiselta mitattiin lannerangan ja reisiluun yläosan luuntiheys DXA-tutkimuksella, ja keskimäärin 8,5 vuoden seurannassa ilmaantui 2 372 tutkittavalle 3 278 murtumaa. Selkärangan murtumien seuranta-aika oli keskimäärin 3,7 vuotta, jonka aikana ilmaantui 389 nikamamurtumaa. Luuntiheyden alentuminen 1 SD:n verran lähtötasosta lannerangasta lisäsi riskiä kaikille murtumille 1,33-kertaiseksi (95 % luottamusväli 1,27–1,4). Nikamamurtumariskiä ennusti parhaiten lannerangan luuntiheys (2,06), ja lonkkamurtumariskiä ennusti parhaiten reisiluun yläosan (2,22) ja kaulan (2,37) luuntiheys.

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida tasokkaaksi ja sovellettavuus suomalaisen väestöön hyväksi.

Marshall ym. 6 analysoivat meta-analyysissään 11 prospektiivisen murtumatutkimuksen 90 000 henkilövuoden seurantatietoja. Reisiluun yläosan ja lannerangan luuntiheyden 1 SD:n alentuma nosti kaikkien murtumien riskiä 1,6-kertaiseksi (95 % luottamusväli 1,4–1,8) ja 1,5-kertaiseksi (95 % luottamusväli 1,4–1,7). Myös tässä meta-analyysissä nikamamurtumariskiä ennusti parhaiten lannerangan luuntiheys (2,3; 95 % luottamusväli

1,9–2,8), ja lonkkamurtumariskiä ennusti parhaiten reisiluun yläosan BMD (2,6; 95 % luottamusväli 2,0–3,5).

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida tasokkaaksi ja sovellettavuus suomalaisen väestöön hyväksi.

Kirjallisuusviitteet

1. Black DM, Cummings SR, Genant HK ym. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. J Bone Miner Res 1992;7:633-8 PubMed
2. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC ym. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1993;341:72-5 PubMed
3. Kröger H, Huopio J, Honkanen R ym. Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. J Bone Miner Res 1995;10:302-6 PubMed
4. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE ym. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 2004;34:195-202 PubMed
5. Stone KL, Seeley DG, Lui LY ym. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res 2003;18:1947-54 PubMed
6. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996;312:1254-9 PubMed
7. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N ym. Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018;319:2532-2551 PubMed

LIITE B

Vuonna 2019 tehdyssä EuNetHTA-raportissa arvioitiin osteoporoosin seulontaa pohjautuen pienienergiaisen murtumariskin riskitekijäpohjaiseen arvioon (FRAX) ja DXA - tutkimukseen. Mukana oli kolme satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta: SCOOP (n=12495), ROSE (n=34229) ja COSHIBA (n=3200). Näiden tutkimusten laatu ja sisältö arvioitiin EuNetHTA-raportin sisällä tehdyn systemaattisen katsauksen meta-analyysin avulla, jotka pohjautuivat PICO-menetelmään. Raportin mukaan väestön seulonnan kannattavuudesta pienienergiaisten murtumien ehkäisyssä ei ole merkittävää hyötyä.

Raportin laatu voidaan arvioida tasokkaaksi ja sovellettavuus suomalaisen väestöön hyväksi.

Edellä mainitun raportin jälkeen on julkaistu uusi systemaattinen katsaus ja meta-analyysi vuonna 2020. Merljin ym. suorittivat systemaattisen kirjallisuushaun ja yhdistivät kolmen tutkimuksen tiedot (ROSE, SCOOP ja SOS tutkimukset), joista kaksi ensimmäistä olivat mukana myös EunetHTA-raportissa. Päätetapahtumina olivat pienienergianiset murtumat ja toissijaisena päätetapahtumana kuolema. Mukaan otetuissa tutkimuksissa ROSE ja SCOOP käyttivät DXA mittauksen indikaationa FRAX murtumariskiä ja SOS tutkimus yhtä tai useampaa murtuman itsenäistä riskitekijää. Tutkimuksissa arvioitiin osteoporoosin seulontaa pohjautuen pienienergiaisen murtumariskin riskitekijäpohjaiseen arvioon (FRAX) ja DXA-tutkimukseen. Osallistujien yhteismäärä meta-analyysissä oli 42000 postmenopausaalista naista, ikähaarukalla 65–90 vuotta. Tutkimuksen perusteella murtumariskin arviointi osoittautui kannattavaksi tyypillisten osteoporoottisten murtumien (HR 0.91, 95 % CI 0.84-0.98) ja lonkkamurtumien (0.80, 95 % CI 0.71-0.91) osalta.

EuNetHTA:n raportissa todetaan, ettei yli diagnostiikkaa käsitelty mukana olleissa tutkimuksissa. Sen sijaan Merljin ym. tutkimuksessa todetaan, että viime aikaisissa tutkimuksissa (Reid IR ym. 2018, Reid IR 2019) on kyseenalaistettu murtumariskin

arviointia ennen osteoporoosia ehkäisevän lääkityksen aloittamista. Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin 18 kuukauden välein annettujen 5 mg:n zoledronaatti-infuusioiden vaikutusta osteopeniaa sairastavilla naisilla, havaittiin, että murtumien määrä oli pienempi lääkettä saaneilla kuin lumeryhmässä ja että tämä vaikutus oli johdonmukainen lähtötilanteen eri ominaispiireistä huolimatta.

Merlijn ym tekemän tutkimuksen laatu voidaan arvioida tasokkaaksi ja sovellettavuus Suomalaiseen väestöön hyväksi

Edellä mainituissa laajoissa meta-analyyseissä ja raporteissa on huomioitavaa, että tutkimustulokset pohjautuvat pitkälti naispuoliseen väestönosaan ja iäkkäisiin ihmisiin. Miesväestön luuntiheys ja murtumaprofiili poikkeavat naisväestöstä ja näin ollen tieteellinen näyttö DXA-tutkimuksen hyödyllisyydestä on heikompaa. Murtumariskin arviointiperiaatteet ovat kuitenkin myös miesväestölle yhteneväisiä ja sovellettavia.

Kirjallisuutta

T Merlijn, K M A Swart, H E van der Horst , J C Netelenbos, P J M Elders. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2020 Feb;31(2):251-257. doi: 10.1007/s00198-019-05226-w.

EUnetHTA. [Screening for osteoporosis in the general population](#). 2019.

Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wiessing KR, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD (2019) Anti-fracture efficacy of zoledronate in subgroups of osteopenic postmenopausal women: secondary analysis of a randomized controlled trial. J Intern Med

Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, Wiessing KR, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD (2018) Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. N Engl J Med 379:2407–2416

LIITE C

Hoiberg ym. 1 arvioivat systemaattisessa katsauksessaan eri perifeeristen laitteiden kykyä ennustaa sentraalisen DXA-tutkimuksen luuntiheysarvoja ja murtumia. QUS-mittauksen (kvantitatiivinen ultraääni) todettiin ennustavan sentraalista luuntiheyttä AUC-vaihteluväleillä 0,71–0,76. Kaikissa tutkimuksissa sentraalinen DXA-tutkimus ja QUS oli suoritettu samojen väestöotosten sisällä tutkimuskohtaisesti. QUS ennusti murtumia AUC-vaihteluvälillä 0,62–0,73 niissä tutkimuksissa, joissa käytettiin ROC-analyysiä. Tutkimukset olivat heterogeenisiä murtumien ilmaantuvuuden suhteen.

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida tasokkaaksi ja sovellettavuus suomalaiseen väestöön hyväksi.

Hoibergin ym. systemaattisessa katsauksessa sormista tehtävän röntgenabsorptiometrian (RA) ja kyynärvarren DXA-tutkimuksen todettiin ennustavan sentraalista DXA-tutkimusta AUC-arvolla 0,75. Arvio perustuu 2 tutkimukseen, joissa oli yhteensä 150 naista ja 218 miestä. Röntgenabsorptiometria (RA) ja kyynärvarren DXA-tutkimus ennustivat murtumia AUC-vaihteluvälillä 0,64–0,71. Murtumatutkimuksissa populaatio koostui 70 329 naisesta ja 5 206 miehestä.

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida kelvolliseksi ja sovellettavuus suomalaiseen väestöön kohtalaiseksi.

Hoibergin ym. systemaattinen katsaus arvioi myös kantaluusta tehtävän DXA-tutkimuksen kykyä ennustaa murtumia. Kirjallisuushaku löysi vain 1 tutkimuksen, jonka perusteella murtumien ennustamisen AUC-arvo oli 0,67 (SE ei ilmoitettu).

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida kelvolliseksi ja sovellettavuus suomalaiseen väestöön kohtalaiseksi.

Hoibergin ym. 1 systemaattisessa katsauksessa reisiluun kvantitatiivisen CT-tutkimuksen (QCT) todettiin ennustavan murtumia miehillä ($n = 3\,347$) AUC-arvolla 0,86, kun sentraalinen reisiluun DXA-tutkimus ennusti murtumia samassa tutkimuksessa AUC-arvolla 0,85. Molempia menetelmiä yhdessä käytettäessä murtumien ennustamisen AUC-arvo oli 0,86, joka ei ollut tilastollisesti merkittävästi parempi kuin kummallakaan yksinään suoritettu mittaus. Systemaattinen katsaus löysi vain yhden tutkimuksen.

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida kelvolliseksi ja sovellettavuus suomalaiseseen väestöön kohtalaiseksi.

Kahdesta kohtaa sääriluusta ja ranteesta suoritettavaa pulssikaiku-ultraäänitutkimusta (Bindex) on tutkittu osteoporoottisen luuntiheyden löytämisessä laitteen kehittäjien toimesta. Karjalainen ym. 2 totesi Bindexin sensitiivisyydeksi 93,7 % ja spesifisyydeksi 81,6 % tunnistaa reisiluun kaulan osteoporoottinen luuntiheys ($T\text{-score} < -2,5$) käyttäen kaikkia 3 Bindex-mittauspaikkaa 888 potilaalla, joilla oli 1 tai enemmän osteoporoosin riskitekijöitä FRAX-laskurin perusteella. Näillä potilailla osteoporoottisen sentraalisen luuntiheyden NPV (negatiivinen ennustearvo) kaikilla mittauspaikoilla oli 98,8 % ja PPV (positiivinen ennustearvo) 41,9 %. Potilaat oli kerätty eri sairaaloiden ja terveydenhuoltoyksiköiden normaalista potilasvirrasta useiden lääkäreiden toimesta.

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida kelvolliseksi ja sovellettavuus Suomalaiseen väestöön kohtalaiseksi

Schousboe ym. 3 totesi 555 postmenopausaalista naista käsittävässä tutkimuksessaan Bindex-mittauksen (3 mittauspaikkaa) ennustavan reisiluun kaulan osteoporoottista luuntiheyttä 82 % sensitiivisyydellä ja 81 % spesifisyydellä. Potilaat Bindex-mittaukseen valittiin sentraalisen DXA-tutkimukseen tulevista potilaista, joiden ikä oli 50–89 vuotta. Lisäksi otosta täydennettiin aikaisemmin sentraalisessa DXA-tutkimuksessa käyneillä potilailla. Kirjekutsu lähetettiin 50–59- ja 80–89-vuotiaille naisille.

Tutkimuksen laatu voidaan arvioida kelpolliseksi ja sovellettavuus Suomalaiseen väestöön kohtalaiseksi

Kirjallisuutta

Høiberg MP, Rubin KH, Hermann AP ym. Diagnostic devices for osteoporosis in the general population: A systematic review. Bone 2016;92:58-69 [PubMed](#)

Karjalainen JP, Riekkinen O, Kröger H. Pulse-echo ultrasound method for detection of post-menopausal women with osteoporotic BMD. Osteoporos Int 2018;29:1193-1199 [PubMed](#)

Schousboe JT, Riekkinen O, Karjalainen J. Prediction of hip osteoporosis by DXA using a novel pulse-echo ultrasound device. Osteoporos Int 2017;28:85-93 [PubMed](#)