

GAP E SOLUZIONI PER LA SALUTE DELLE OSSA

Un sistema globale per il miglioramento



F.I.R.M.O. online



Costantemente **aggiornato** e **rinnovato ogni anno**, il sito Internet della Fondazione **ha visto crescere regolarmente negli anni il numero degli accessi**.

Il sito si è rivelato uno strumento formidabile di informazione e formazione, **un mezzo che permette il collegamento diretto tra i pazienti e il mondo della scienza**, la voce

che informa sulle iniziative della Fondazione e non solo.

Di semplice consultazione e chiara articolazione, articolato in più sezioni, e **ricco di link che reindirizzano verso argomenti di interesse**, il sito è diventato sempre più un punto di riferimento per tutti, ma soprattutto per i malati.

F.I.R.
M.O.
FONDAZIONE RAFFAELLA BECAGLI

www.fondazionefirmo.com

La Giornata Mondiale dell'Osteoporosi (World Osteoporosis Day: WOD) celebrata annualmente il 20 Ottobre dalla International Osteoporosis Foundation (IOF) è un evento di straordinaria popolarità con una partecipazione globale ricca di innumerevoli appuntamenti.

Per l'Italia è la Fondazione F.I.R.M.O. a comunicare il tema dell'anno attraverso una serie di eventi e con la distribuzione di materiale informativo alla popolazione. E questo ci rende estremamente orgogliosi.

Il tema per il 2016 è l'importanza della nutrizione per la salute dello scheletro, con una parola d'ordine: **"Problemi e soluzioni per la salute delle ossa: un sistema globale verso il miglioramento"**. Con questo formidabile slogan si vuole sottolineare la responsabilità che ogni persona ha nel prevenire la perdita di massa ossea attraverso la conoscenza dei fattori di rischio modificabili.

L'osteoporosi, con le fratture da fragilità che ne conseguono, è un fenomeno globale, che si sviluppa in modo silenzioso, perché il nostro scheletro è paludato e i segni e sintomi di malattia sono per lungo tempo intangibili. I costi delle fratture da fragilità sono immensi e per il nostro Paese quantificati per le sole spese ospedaliere in 1,5 miliardi di Euro ogni anno. Ma i costi indiretti sono ben superiori a queste cifre, con spese che si decuplicano. Non correre ai ripari oggi con giuste indicazioni sulle regole per prevenire le fratture, ci costringerà a lasciare alle future generazioni un compito troppo difficile, quello di dover pagare le fratture di un mondo che invecchia!

È comune convincimento che programmi educazionali e una corretta informazione permetteranno di conoscere, e di conseguenza di prevenire, una malattia ancora negletta nei programmi di salute pubblica. Le industrie farmaceutiche producono farmaci innovativi per fronteggiare il problema del paziente fratturato, ma cosa stiamo facendo concretamente per prevenire la fragilità ossea attraverso un appropriato stile di vita? Ancora troppo poco.

Con questo messaggio ben chiaro in mente la Fondazione F.I.R.M.O. presenta oggi la brochure **"Problemi e soluzioni per la salute delle ossa: un sistema globale verso il miglioramento"**, predisposta da IOF sull'argomento. Come tutte le nostre brochure, facilmente scaricabili dal sito, anche questa aiuterà il lettore a capire meglio i segreti di una alimentazione appropriata per l'osso.

La Campagna WOD 2016 vedrà tutti gli stakeholder, i decisori, gli operatori sanitari, gli insegnanti e soprattutto la gente, coinvolti in una nuova consapevolezza che permetta una giusta attenzione alla prevenzione della fragilità ossea.

Siamo certi che questo testo sarà di grande aiuto per focalizzare l'attenzione della collettività sul problema delle fratture da fragilità, che la Fondazione F.I.R.M.O. vuole sconfiggere.

Non è mai troppo tardi per iniziare!

Maria Luisa Brandi
Presidente

F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli
Membro del Comitato Scientifico di IOF



CHE COS'È L'OSTEOPOROSI?

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da ridotta massa ossea e alterazione della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento del rischio di frattura. L'osteoporosi provoca una perdita netta di resistenza ossea, pertanto anche un lieve urto o una caduta minore possono causare una frattura (detta frattura da fragilità). L'osteoporosi non dà segni o sintomi fino a quando non si verifica una frattura, per questo è spesso detta la 'malattia silenziosa'.

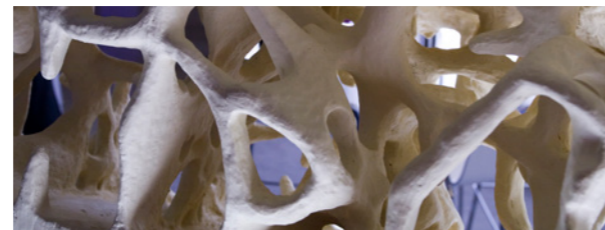
L'osteoporosi colpisce tutte le ossa dello scheletro; tuttavia si riscontrano più spesso fratture delle vertebre (colonna vertebrale), del polso e del femore. Sono comuni anche fratture del bacino, degli arti superiori e inferiori. L'osteoporosi di per sé non è dolorosa, ma una frattura può provocare dolore, grave disabilità e anche la morte. Sia le fratture del femore che della colonna vertebrale si associano a un aumento del rischio di morte: il 20% dei fratturati al femore muoiono entro 6 mesi dall'evento.

Una malattia comune

Si stima che, nel mondo, ogni tre secondi si verifichi una frattura da osteoporosi. Dopo i 50 anni una donna su tre e un uomo su cinque sono destinati a subire una frattura. Per le donne il rischio di frattura del femore è superiore a quello di contrarre tumore al seno, all'ovaio e all'utero. Per gli uomini il rischio è più alto di quello del cancro alla prostata. Circa il 50% delle persone che hanno subito una frattura osteoporotica ne subirà un'altra, e il rischio aumenta in modo esponenziale a ogni nuova frattura.



OSSO NORMALE



OSSO OSTEOPOROTICO

Un crescente problema di salute

Il rischio di subire una frattura aumenta esponenzialmente con l'avanzare dell'età, non solo per la diminuzione della massa ossea, ma anche per la maggiore frequenza di cadute tra gli anziani. Questi ultimi rappresentano la fascia di popolazione in più rapida crescita e l'allungamento della vita media nella popolazione mondiale, se non si interviene in modo preventivo, aumenterà in modo drammatico i costi finanziari e umani associati alle fratture osteoporotiche.

SOMMARIO

La salute delle ossa nel 2016: gap e soluzioni	2
Gap 1: Prevenzione secondaria delle fratture.....	3
Gap 2: Osteoporosi indotta dai farmaci.....	7
Gap 3: Malattie associate all'osteoporosi	11
Gap 4: Prevenzione primaria delle fratture per soggetti ad alto rischio	15
Gap 5: L'importanza di aderire al trattamento	18
Gap 6: Consapevolezza pubblica dell'osteoporosi e del rischio di frattura.....	20
Gap 7: Consapevolezza pubblica dei benefici versus i rischi del trattamento dell'osteoporosi.....	22
Gap 8: Accesso e rimborsi per la valutazione e il trattamento dell'osteoporosi.....	24
Gap 9: Priorità della prevenzione della frattura da fragilità nella politica nazionale	26
Gap 10: L'impatto dell'osteoporosi nel mondo in via di sviluppo	28
Bibliografia	30
Chiamata all'azione	40

RINGRAZIAMENTI

La salute delle ossa nel 2016: Gap e soluzioni

Questo report fornisce un approccio e una visione globale dello stato attuale del trattamento dell'osteoporosi per le persone ad alto rischio di fratture da fragilità. Sono stati identificati dieci gap che possono essere raggruppati in quattro temi principali:

1. INDIVIDUAZIONE E GESTIONE DEI CASI:

- Gap 1: Prevenzione secondaria delle fratture
- Gap 2: Osteoporosi indotta dai farmaci
- Gap 3: Malattie associate all'osteoporosi
- Gap 4: Prevenzione primaria delle fratture per soggetti ad alto rischio

2. CONSAPEVOLEZZA PUBBLICA:

- Gap 5: L'importanza di aderire al trattamento
- Gap 6: Consapevolezza pubblica dell'osteoporosi e del rischio di frattura
- Gap 7: Consapevolezza pubblica dei benefici versus i rischi del trattamento dell'osteoporosi

3. QUESTIONI GOVERNATIVE E DEI SISTEMI SANITARI:

- Gap 8: Accesso e rimborsi per la valutazione e il trattamento dell'osteoporosi
- Gap 9: Priorità della prevenzione delle fratture da fragilità nella politica nazionale

4. DEFICIT DI DATI:

- Gap 10: L'impatto dell'osteoporosi nel mondo in via di sviluppo

Per individuare e gestire i casi, la diffusa attuazione dei Fracture Liaison Services e dei servizi di ortogeriatría permetterebbe ai sistemi sanitari di intervenire adeguatamente fino dalla prima frattura da fragilità, per evitare il secondo evento fratturativo. Gli operatori sanitari e i pazienti sono consapevoli di quali farmaci sono stati prescritti al paziente. Di conseguenza, quando per altre condizioni cliniche se ne devono utilizzare alcuni che hanno un effetto negativo sulla salute delle ossa, si dovrebbe di norma aderire alle numerose linee guida cliniche disponibili, per prevenire perdita ossea ed eventi fratturativi. Per coloro che soffrono di malattie per le quali l'osteoporosi è una comorbidity comune, l'attenzione all'osteoporosi e al rischio di fratture dovrebbe essere una componente standard di gestione della malattia. Infine strumenti di valutazione del rischio di frattura, come il FRAX®, sono ora facilmente disponibili per identificare preventivamente gli individui ad alto rischio di subire la prima frattura da fragilità.

In molti paesi la consapevolezza dell'osteoporosi e delle conseguenti fratture da fragilità è bassa. Occorre un impegno globale determinato, che coinvolga operatori sanitari, associazioni di pazienti e politici, per fornire al pubblico messaggi chiari,



Eugene V McCloskey

Professore di Malattie Ossee degli Adulti, Direttore del Centro Aruk MRC per la ricerca integrata del sistema muscoloscheletrico nell'età avanzata, Centro del Metabolismo Osseo, Northern General Hospital, Sheffield, Regno Unito



coerenti e convincenti sulla salute delle ossa. Il più ovvio gruppo iniziale di riferimento per la diffusione di tali messaggi sono coloro che hanno iniziato un trattamento per l'osteoporosi, al fine di garantire la loro aderenza al trattamento stesso. Per molte persone non è chiara l'associazione tra osteoporosi e rischio di frattura. Esiste anche una pressante necessità di comunicazioni basate su evidenze che dimostrino il peggioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da osteoporosi.

Contrariamente ad altre comuni malattie croniche non trasmissibili comparabili, l'osteoporosi è spesso trattata con scarsa attenzione da parte degli operatori sanitari e dei governi. Dato l'onere rappresentato ora e nell'imminente futuro da questa malattia, i politici non possono più permettersi tale atteggiamento. L'accesso al trattamento non può essere ostacolato da un inadeguato accesso ai test di misurazione della densità minerale ossea, o da politiche di rimborso dei trattamenti inadeguate. Inoltre, la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità dovrebbe essere una priorità delle politiche sanitarie nazionali in tutti i paesi. Occorre agire ora, e non tra 10 o 20 anni, quando sarà troppo tardi.

Infine, date le proiezioni attuali indicanti che durante i prossimi quattro decenni l'onere delle fratture da fragilità si alzerà nel mondo in via di sviluppo, è imperativo che i governi, i politici e le associazioni dei pazienti collaborino fin da ora per garantire che le informazioni sui dati epidemiologici siano disponibili, per dare informazioni necessarie alle decisioni politiche di questi paesi.

C'è molto da fare. Tuttavia tutti e dieci questi gap sono stati risolti in qualche paese del mondo. Il nostro compito ora è quello di garantire la diffusione e l'adozione di questi esempi di buone pratiche, adattandole alle esigenze locali, per affrontare l'onere attuale e futuro rappresentato dalle fratture da fragilità in tutto il mondo.



GAP 1: PREVENZIONE SECONDARIA DELLE FRATTURE

Una frattura ne porta un'altra, ciò significa che quanti subiscono oggi una frattura da fragilità, sono ad alto rischio di subirne una seconda, e successive, in futuro.

Trattamenti altamente efficaci per l'osteoporosi, che riducono molto il rischio di frattura, sono disponibili da 20 anni, spesso però non sono offerti a chi ha subito una frattura da fragilità.

In molti paesi sono stati sviluppati con successo modelli di Fracture Liaison Service e di servizi di cura di ortogeriatría per colmare il divario tra la cura della frattura e la prevenzione secondaria.

Le fratture da fragilità sono comuni e costose

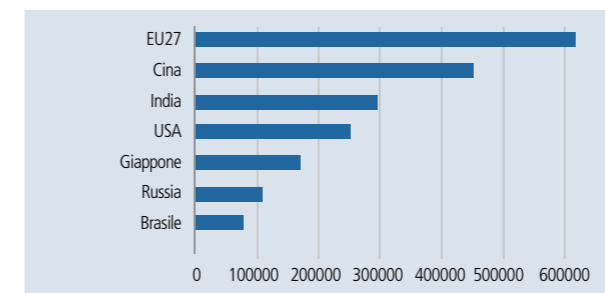
La conseguenza clinicamente importante dell'osteoporosi sono le fratture da fragilità. Chiamate anche fratture da basso o minimo trauma, di solito si verificano per una caduta dalla stazione eretta, e colpiscono più spesso la colonna vertebrale, il polso, il femore, l'omero (braccio) o il bacino. Tra gli ultracinquantenni, la metà delle donne e un quinto degli uomini subiranno una frattura da fragilità durante la loro vita rimanente¹⁻³.

Probabilmente le fratture del femore sono quelle che incidono più pesantemente sui malati e le loro famiglie:

- Meno della metà delle persone che sopravvivono a una frattura del femore cammineranno di nuovo senza aiuto⁴ e in molti casi non riconquisteranno mai il loro precedente grado di mobilità⁵.
- A un anno dalla frattura del femore, il 60% dei malati necessitano di assistenza per attività come l'alimentarsi, il vestirsi o andare in bagno, e l'80% non compie più da solo attività come fare compere o guidare⁶.
- Il 10-20% dei malati risiedono in case di cura durante l'anno successivo alla frattura del femore⁷⁻⁹.
- La mortalità a 5 anni dopo fratture del femore o vertebrali è di circa il 20% superiore a quella normale. La maggior parte delle morti si verifica nei primi 6 mesi dopo la frattura del femore⁶.

Come mostrato in *Figura 1*, recenti stime riguardo l'incidenza annuale della frattura del femore in Europa¹⁰ e in alcuni dei paesi più popolosi del mondo¹¹⁻¹⁷ evidenziano la scala dell'impatto attuale, destinato a crescere rapidamente con l'invecchiamento della popolazione mondiale.

Figura 1. Recenti stime di incidenza di frattura del femore per la EU27¹⁰ e i principali paesi del mondo¹¹⁻¹⁷



L'impatto economico imposto dalle fratture da fragilità è sconcertante:

UNIONE EUROPEA: È stato calcolato che nel 2010 i 27 paesi dell'Unione Europea – gli attuali paesi EU28 prima dell'ingresso della Croazia – hanno speso 37 miliardi di euro per le fratture da fragilità, cifra che si prevede in aumento del 25% entro il 2025¹⁰.

USA: Nel 2015 il costo delle fratture da fragilità negli Stati Uniti è stato valutato superiore ai 20 miliardi di dollari¹⁸. L'analisi suggerisce che il 70% dei costi relativi alle fratture e alle cure dell'osteoporosi¹⁹ sono sostenuti da Medicare.

CINA: Nel 2010 il costo per le fratture da osteoporosi in Cina è stato stimato superiore a 9 miliardi di dollari, che dovrebbero salire a 25 entro il 2050¹¹.

Tuttavia le fratture da fragilità non devono essere una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento.

Le fratture secondarie possono essere prevenute

Dagli anni '90 è disponibile in tutto il mondo una vasta gamma di trattamenti efficaci per l'osteoporosi. Queste terapie possono essere assunte come compresse quotidianamente, settimanalmente o mensilmente, oppure come iniezioni giornaliere, trimestrali, semestrali o annuali. La Cochrane Collaboration ha pubblicato numerose revisioni sistematiche riguardo la prevenzione delle fratture secondarie (cioè la riduzione dei tassi di nuove fratture) per l'alendronato²⁰, l'etidronato²¹ e il risedronato²². Tali risultati sono riassunti qui sotto, indicando la riduzione del rischio relativo (RRR: il dimezzamento del rischio di frattura grazie alla terapia corrisponde a un RRR del 50%) e la riduzione del rischio assoluto (ARR: la differenza percentuale assoluta di fratture tra i casi trattati e quelli trattati con placebo, che dipende dal rischio di frattura di base della popolazione studiata):

- **Alendronato:** sono state osservate riduzioni delle fratture vertebrali clinicamente importanti e statisticamente significative (RRR del 45%, ARR 6%); non vertebrali (RRR 23%, ARR 2%); del femore (RRR 53%, ARR 1%) e del polso (RRR 50%, ARR 2%). Come livello di evidenza è stato assegnato il livello 'oro'.
- **Etidronato:** è stata osservata una riduzione statisticamente significativa solo per le fratture vertebrali (RRR 47%, ARR 5%). Il livello di evidenza che è stato assegnato a tali risultati è 'argento'.
- **Risedronato:** è stata osservata una riduzione statisticamente significativa a livello delle fratture vertebrali (RRR 39%, ARR 5%), non vertebrali (RRR 20%, ARR 2%) e del femore (RRR del 26%, ARR 1%). Il livello di evidenza assegnato è 'oro' per le fratture vertebrali e non vertebrali, e 'argento' per le fratture del femore e del polso.

È prevista, ma non ancora disponibile al momento della stesura della presente relazione, una revisione sistematica di Cochrane anche sullo **zoledronato**, somministrato per infusione endovenosa annuale, per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale²³. Lo zoledronato per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale è stato valutato anche dallo HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT)²⁴. La maggior parte (> 60%) dei partecipanti allo studio aveva almeno una frattura vertebrale al reclutamento, ma questo

non era specificamente un trial di prevenzione secondaria delle fratture. Tuttavia, l'HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT) ha valutato lo zoledronato per il trattamento di soggetti che avevano subito una frattura del femore e non potevano assumere bisfosfonati per via orale²⁵. Sono state osservate riduzioni statisticamente significative per una qualsiasi nuova frattura clinicamente evidente (RRR del 35%, ARR 5,3%), non vertebrali (RRR 27%, ARR 3,1%) e vertebrali (RRR 46%, ARR 2,1%). È stata osservata una tendenza non significativa per quanto riguarda la riduzione della frattura del femore (RRR del 30%, ARR 1,5%). L'analisi di sicurezza ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della mortalità dovuta a una qualsiasi causa negli individui trattati con zoledronato (RRR 28%, ARR 3,7%).

È attesa anche una revisione sistematica di Cochrane per il **denosumab**, somministrato semestralmente per via sottocutanea, per l'osteoporosi post-menopausale²⁶. Lo studio FREEDOM ha valutato l'uso del denosumab per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale²⁷. Quasi la metà (45%) delle partecipanti allo studio al momento del reclutamento aveva almeno una frattura vertebrale prevalente, ma questo non era specificamente un trial di prevenzione secondaria delle fratture. Un'analisi post-hoc di questo studio ha accertato l'impatto del denosumab sulle fratture secondarie da fragilità²⁸. È stata osservata una riduzione statisticamente significativa di qualsiasi frattura secondaria da fragilità (RRR 39%, ARR 6,8%). Riduzioni significative sono state osservate anche per i sottogruppi di partecipanti che avevano fratture vertebrali (RRR del 35%, ARR 6,6%) e non-vertebrali (RRR 34%, ARR 6,1%) al basale.

Il **raloxifene** è attualmente l'unico modulatore selettivo del recettore estrogenico (SERM) utilizzato nella pratica clinica per la prevenzione delle fratture. Nello studio MORE, all'interno del sottogruppo di donne che aveva una frattura vertebrale prevalente in condizioni basali, coloro che hanno ricevuto una dose di raloxifene 60 mg hanno subito un numero significativamente inferiore di nuove fratture vertebrali rispetto al placebo (RRR del 30%, ARR 6%)²⁹. Nessuna differenza significativa è stata osservata per i tassi di fratture non vertebrali nelle donne trattate con raloxifene rispetto al placebo. Per quanto riguarda la terapia ormonale sostitutiva (HRT), non vi è alcuna prova specifica sulla prevenzione delle fratture secondarie.

Il **teriparatide**, analogo dell'ormone paratiroideo (PTH), somministrato tramite iniezione sottocutanea una volta al giorno, è un agente anabolizzante che stimola direttamente la formazione degli osteoblasti dell'osso. Il teriparatide è stato valutato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale nelle donne con almeno una frattura vertebrale alla valutazione basale³⁰. Le partecipanti che hanno ricevuto la dose autorizzata di 20 µg al giorno hanno subito un numero significativamente minore di nuove fratture vertebrali (RRR 65%, ARR 9,3%) e di fratture da fragilità non vertebrali (RRR 53%, ARR 2,9%).

Infine una subanalisi preplanificata di donne in post-menopausa con osteopenia e una frattura vertebrale prevalente, reclutate per gli studi SOT³¹ e TROPOS³² di **ranelato di stronzio**, ha registrato una significativa riduzione nell'incidenza di nuove fratture vertebrali (RRR 37%, ARR 8,1%)^{33,34}. Lo studio SOTI ha valutato il ranelato di stronzio specificatamente per il suo ruolo nella prevenzione secondaria in una popolazione, perché tutti i

partecipanti presentavano un'evidenza radiografica di almeno una frattura vertebrale. Tuttavia non è stato osservato nessun effetto statisticamente significativo del trattamento sull'incidenza di fratture non vertebrali. Circa il 55% delle donne reclutate per lo studio TROPOS ha avuto una storia di fratture vertebrali e non vertebrali. Tuttavia, l'impatto del trattamento in questa frattura prevalente del sottogruppo della popolazione in studio non è stato riportato.

Pertanto è disponibile una gamma diversificata di trattamenti efficaci per l'osteoporosi, utili a ridurre il rischio di una seconda frattura e di quelle successive tra gli individui che hanno subito una prima frattura da fragilità.

Il gap nelle cure

Nel 2012 la IOF ha pubblicato un rapporto per la Giornata Mondiale dell'Osteoporosi dedicata alla campagna mondiale

“Circa il 50% delle persone con una frattura osteoporotica ne subirà un'altra, con un rischio di nuove fratture che aumenta in modo esponenziale a ogni frattura. La maggior parte dei pazienti con fratture da fragilità non vengono mai a sapere cosa ha causato la loro frattura, né ricevono un trattamento per evitare che accada di nuovo. Evidentemente, questa è un'occasione mancata per identificare e trattare coloro che sono a maggior rischio di disabilità e di costose fratture secondarie”³⁵.

Professor Cyrus Cooper

Cattura la Frattura^{35,36}. Circa la metà dei pazienti che subiscono la frattura del femore, nei mesi o anni precedenti l'evento sono incorsi in una precedente frattura da fragilità³⁷⁻⁴⁰ che costituiva un'opportunità fondamentale per la valutazione e l'intervento di prevenzione di successive fratture. Il rapporto citava anche numerosi controlli effettuati in tutto il mondo per stabilire quale percentuale di pazienti con fratture avesse ricevuto le cure per l'osteoporosi di cui avrebbe avuto bisogno: in assenza di un approccio sistematico, tali cure sono state somministrate a meno di un quinto di chi ne avrebbe necessitato. Mentre sono stati compiuti alcuni progressi nel colmare questa lacuna nelle cure, numerose pubblicazioni e iniziative a partire dal 2012 indicano che c'è ancora una quantità enorme di lavoro da fare in tutto il mondo:

ASIA: Cina⁴¹, Giappone⁴²⁻⁴⁴, Corea del Sud⁴⁵⁻⁴⁷, Thailandia⁴⁸

EUROPA: Austria^{49,50}, Francia^{51,52}, Germania⁵³, Italia⁵⁴⁻⁵⁶, Irlanda^{57,58}, Norvegia^{59,60}, Spagna⁴⁷, Svezia⁶¹, Svizzera⁶², Regno Unito⁶³⁻⁶⁹

MEDIO ORIENTE: Arabia Saudita⁷⁰



Figura 2. Servizi di ortogeriatría e FLS come componenti di un approccio sistematico⁹⁷

NORDAMERICA: Canada⁷¹⁻⁷⁴, USA^{47,62,75-87}

OCEANIA: Australia⁸⁸⁻⁹¹, Nuova Zelanda⁹¹⁻⁹³

Fin dall'inizio del nuovo millennio in molti paesi sono stati sviluppati modelli di cure clinicamente efficaci per la prevenzione secondaria, che comportano anche un notevole risparmio economico.

Modelli di cura: servizi di ortogeriatría e Fracture Liaison Service

In risposta al ben documentato ritardo di intervento nella prevenzione secondaria delle fratture, gli innovatori di tutto il mondo hanno sviluppato modelli di cura progettati per garantire che i sistemi sanitari intervengano fin dalla prima frattura per prevenire le seconde fratture e le successive:

- **Servizi di ortogeriatría (OGS):** Nelle linee guida professionali è ben riconosciuta la necessità di un'efficace cura ortopedica e geriatrica dei pazienti ricoverati in ospedale con fratture dell'anca⁹⁴⁻⁹⁶. Tali modelli di cura si concentrano sulla rapidità dell'intervento chirurgico, sulla garanzia di una gestione ottimale della fase acuta attraverso l'adesione a un piano di assistenza di alto livello del personale di medicina interna/ortopedico e geriatrico, e sulla prevenzione secondaria delle fratture attraverso la gestione dell'osteoporosi e la prevenzione delle cadute.
- **Fracture Liaison Services (FLS):** Il modello di FLS è stato adottato in molti paesi. Lo scopo di un FLS è quello di garantire che tutti i pazienti, a partire dai 50 anni di età, che si presentano ai servizi di assistenza d'urgenza con una frattura da fragilità siano sottoposti a valutazione del rischio di frattura e a valutazione della necessità di un trattamento secondo le linee guida cliniche nazionali per l'osteoporosi. Un FLS assicura anche che il rischio di caduta tra i pazienti anziani sia ridotto attraverso servizi locali che si occupano di prevenzione delle cadute.

Questi due modelli di servizi sono del tutto complementari. Dato

Servizi di Ortogeriatría
Obiettivo 1: Migliorare i risultati e l'efficienza del trattamento dopo una frattura del femore – seguendo i sei standard del "Blue Book"

Fracture Liaison Services
Obiettivo 2: Trattare la prima frattura e prevenire la seconda – attraverso i Fracture Liaison Service nell'assistenza sanitaria di emergenza e di base

Obiettivo 3: Intervenire precocemente per ripristinare l'indipendenza del paziente – attraverso un percorso educativo anticaduta collegando i servizi di emergenza alla prevenzione secondaria

Obiettivo 4: Prevenire la fragilità, preservare la salute delle ossa, ridurre gli incidenti – mantenendo attività fisica, stile di vita salutare e riduzione dei pericoli ambientali

che la creazione di OGS per chi ha subito una frattura dell'anca si diffonde progressivamente, gli OGS sono sempre più in grado di fornire cure di prevenzione secondaria per questi pazienti. Poiché le fratture all'anca costituiscono circa il 20% di tutte le fratture da fragilità clinicamente evidenti, nei sistemi sanitari che hanno implementato gli OGS, i FLS forniranno la prevenzione secondaria per il restante 80% dei pazienti con frattura da fragilità, i quali hanno subito fratture del polso, dell'omero, della colonna vertebrale, del bacino e in altri siti. Questa 'divisione del lavoro' è illustrata nella piramide delle cadute e fratture, nella Figura 2, presentata nel programma politico sviluppato nel 2009 in Inghilterra dal Dipartimento della Salute⁹⁷. Un approccio simile è stato perseguito in Australia⁹⁸, Canada⁷³, Nuova Zelanda⁹³ e Stati Uniti^{99,100}.

La prevenzione secondaria delle fratture – e OGS e FLS quali mezzi affidabili per fornire questo servizio ai pazienti fratturati – è l'argomento di un crescente numero di linee guida cliniche e di politiche governative.

Linee guida e iniziative politiche nazionali di prevenzione secondaria delle fratture

Negli ultimi 15 anni è aumentato considerevolmente il numero di linee guida cliniche provenienti da società, così come di politiche governative, che mettono in evidenza l'importanza della prevenzione secondaria delle fratture. Inoltre sono state intraprese una serie di campagne nazionali che esortano l'attuazione sempre più diffusa di OGS e/o FLS. Gli esempi provenienti da diversi paesi sono:

AUSTRALIA E NUOVA ZELANDA: Linee guida cliniche da parte della Australian Commission on Quality and Safety in Healthcare¹⁰¹⁻¹⁰³, dello Australian and New Zealand (ANZ) Hip Fracture Registry⁹⁵ e del Royal Australian College of General Practitioners¹⁰⁴. Iniziative politiche in Australia da parte dei governi statali in Nuovo Galles del Sud^{98,105}, Australia Meridionale¹⁰⁶ e Australia Occidentale¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Presa di posizione e invito all'azione da parte della Società ANZ Bone and Mineral⁹¹. Dal 2016 è in fase di sviluppo un'alleanza nazionale australiana

incentrata sulla prevenzione secondaria delle fratture¹¹⁰. Un'iniziativa di implementazione dei FLS sviluppata dalla ANZ Bone and Mineral Society¹¹¹. Un'iniziativa multisettoriale in Nuova Zelanda si è concentrata sulla realizzazione di OGS e FLS^{112, 113}. Uno standard per la frattura del femore da ANZ Clinical Care¹¹⁴.

CANADA: Linee guida cliniche canadesi sull'osteoporosi¹¹⁵. Un'iniziativa di implementazione di FSL per l'osteoporosi condotta dal Canada⁷³, tra cui standard di qualità per i FLS approvati da molte società⁷⁴.

GIAPPONE: La Società Giapponese dell'Osteoporosi ha sviluppato un programma di accreditamento per i medici e i coordinatori che lavorano in collegamento con i servizi per l'Osteoporosi (che offrono FLS e un approccio sistematico per la prevenzione primaria delle fratture)¹¹⁶.

SINGAPORE: Nel 2008 è stato finanziato dal Ministero della Sanità di Singapore il programma di gestione indirizzata e integrata del paziente osteoporotico per il programma di vita attiva (OPTIMAL) teso a garantire la prevenzione secondaria delle fratture nei 5 ospedali pubblici esistenti a Singapore¹¹⁷. Il programma è stato successivamente ampliato per includere i 18 policlinici in Singapore.

REGNO UNITO: Linee guida cliniche del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹¹⁸⁻¹² e linee guida sull'osteoporosi del National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)¹²⁴. Creazione e finanziamento da parte del governo del National Hip Fracture Database (NHFD)¹²⁵. Politica del Dipartimento della Salute^{97, 126} e incentivi finanziari per il trattamento primario¹²⁷ e secondario¹²⁸. Standard per il trauma (BOASTs) della British Orthopaedic Association per il trattamento della frattura del femore¹²⁹ e per i FLS¹³⁰. Standard clinici per i FLS della National Osteoporosis Society (NOS)¹³¹, oltre a un NOS FLS Toolkit¹³² e un team per lo sviluppo del servizio NOS FLS.

USA: Linee guida cliniche della Endocrine Society¹³³ e National Osteoporosis Foundation (NOF)¹³⁴. Dopo il rapporto Surgeon

General's Report on Bone Health in 2004² e la successiva pubblicazione del piano d'azione nazionale sulla salute delle ossa nel 2008¹³⁵, alla fine del 2010 è stato costituito il National Bone Health Alliance (NBHA)⁸⁵. Il NBHA ha sviluppato una campagna vincente di sensibilizzazione sulla malattia relativa alla prevenzione secondaria delle fratture: "2Million2Many"¹³⁶, e un'iniziativa di implementazione dei FLS, Fracture Prevention CENTRAL¹³⁷. Misure sulla qualità sono state sviluppate da The Joint Commission e approvate dal National Quality Forum¹³⁸. NBHA e NOF hanno sviluppato un Qualified Clinical Data Registry (QCDR) che viene approvato dai centri per i servizi di Medicare e Medicaid (CMS)⁸⁶. Il QCDR è focalizzato sulla misurazione, rendicontazione e miglioramento dei risultati riguardo ai pazienti con osteoporosi e alle loro cure post-frattura. NOF ha sviluppato un programma di accreditamento dei FLS¹³⁹.

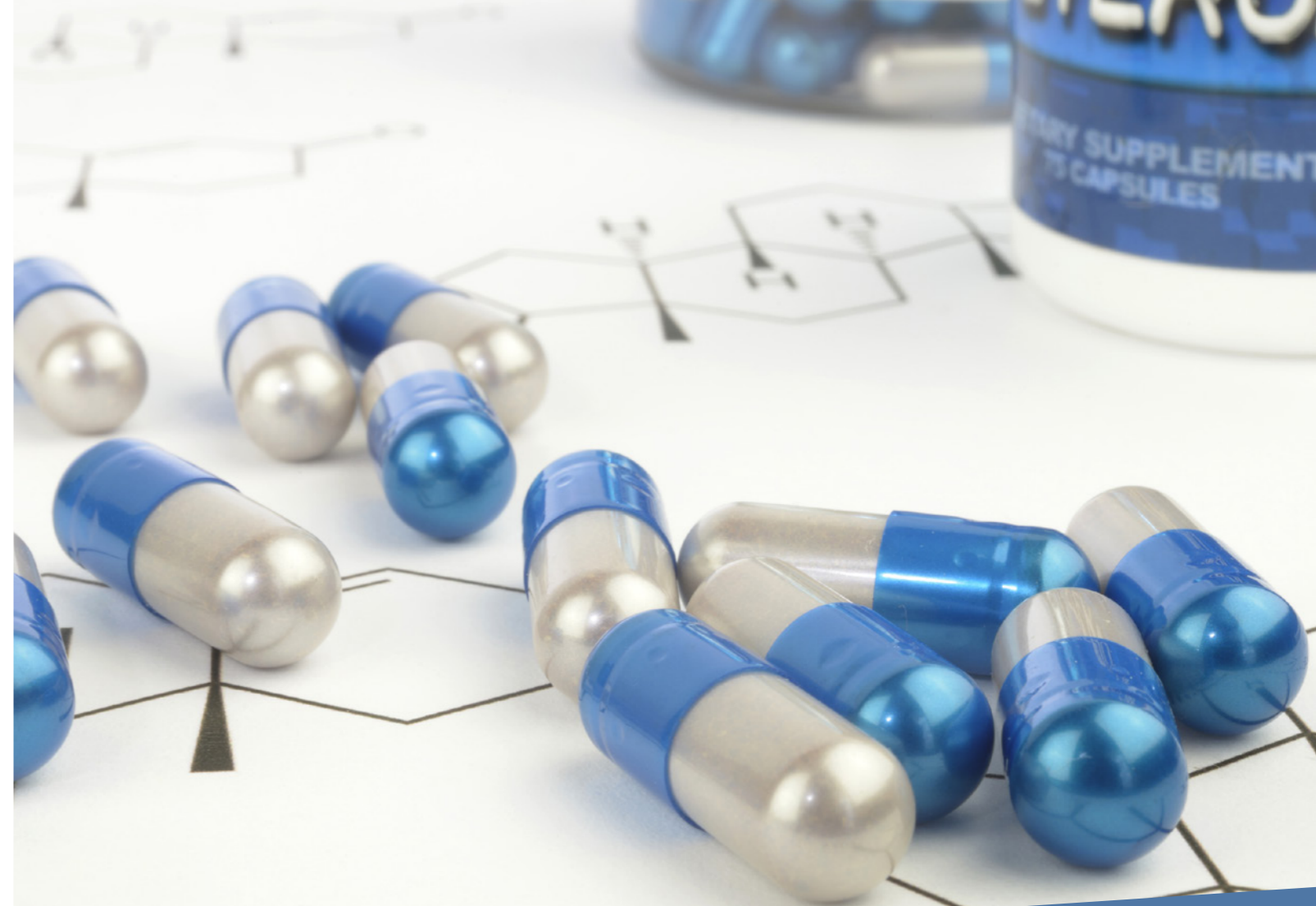
Il programma di IOF Cattura la Frattura®

Il programma IOF Cattura la Frattura® mira a sostenere l'attuazione dei FLS in tutto il mondo. Nel corso degli ultimi 4 anni il programma ha acquisito un notevole slancio. Gli elementi chiave del programma sono:

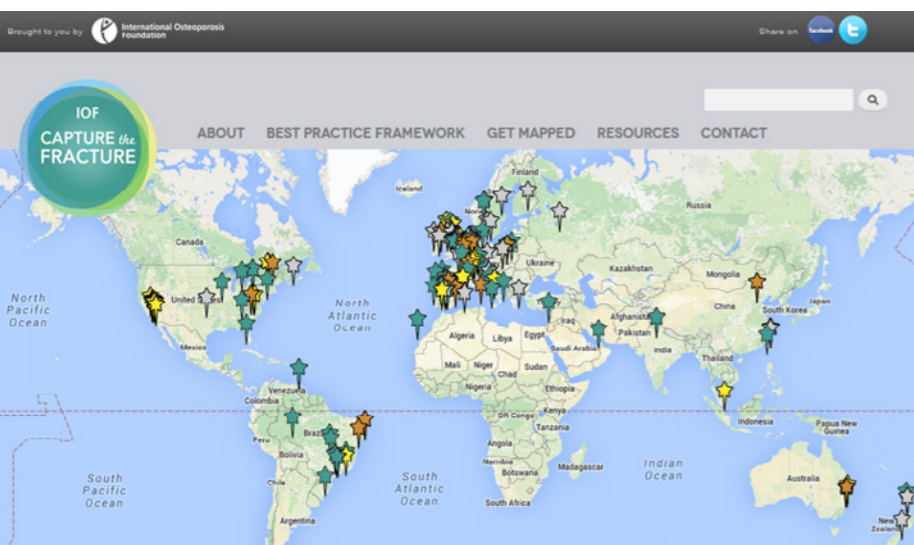
- **Website:** Il sito Cattura la Frattura® – www.capture-the-fracture.org – fornisce risorse complete per supportare gli operatori sanitari e gli amministratori per creare un nuovo FLS o migliorarne uno esistente.
- **Webinars:** Una serie continua di webinar offre l'opportunità di imparare da esperti di tutto il mondo che hanno creato FLS con alte prestazioni e contribuito allo sviluppo di linee guida e di politiche in materia di prevenzione secondaria delle fratture.
- **Best Practice Framework:** Il sistema di Migliore Pratica Clinica, attualmente disponibile nelle 8 lingue più diffuse, imposta un punto di riferimento internazionale per i FLS definendo gli elementi essenziali e quelli a cui si aspira nell'erogazione dei servizi. La BPF funge da strumento di misurazione per la IOF per l'assegnazione del Riconoscimento di Migliore Pratica Cattura la Frattura®, in

occasione della celebrazione dei FLS di maggior successo in tutto il mondo. I 13 standard del BPF, approvati a livello globale, sono stati pubblicati su Osteoporosis International¹⁴⁰. Lo strumento BPF è stato testato in tutto il mondo: i primi risultati durante i primi 12 mesi hanno confermato una significativa eterogeneità nella fornitura dei servizi e hanno sottolineato l'importanza di un approccio globale ed omogeneo per garantire l'alta qualità dei servizi di prevenzione secondaria delle fratture¹⁴¹.

La Mappa del BPF mostrata in *Figura 3* ha identificato i FLS in tutto il mondo¹⁴². La IOF incoraggia i dirigenti dei FLS a condividere la loro esperienza proponendosi per il riconoscimento di Migliore Pratica Clinica a <http://www.capture-the-fracture.org/best-practice-framework>.



Cattura la Frattura® mappa del programma di Migliore Pratica Clinica giugno 2016¹⁴²



GAP 2: OSTEOPOROSI INDOTTA DA FARMACI

Molti farmaci ampiamente utilizzati sono stati associati a una diminuzione della densità minerale ossea e/o a un aumento dell'incidenza di fratture, anche se queste associazioni non sono state dimostrate come causali in tutti i casi. Tale prova è stata riportata per le seguenti classi di agenti:

- Glucocorticoidi
- Inibitori di pompa protonica
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
- Tiazolidinedioni
- Anticonvulsivanti
- Medrossiprogesterone acetato
- Terapie di deprivazione ormonale
- Inibitori della calcineurina
- Chemioterapie
- Anticoagulanti

Una revisione del 2014 ha descritto la potenziale patogenesi di perdita ossea associata a tutte queste classi di farmaci¹⁴³. Questa relazione si concentrerà su tre agenti comunemente usati: glucocorticoidi usati per una serie di condizioni patologiche, terapia di deprivazione androgenica per il trattamento del cancro alla prostata negli uomini e inibitori dell'aromatasi per il trattamento di tumori mammari con recettori ormonali positivi nelle donne.

Osteoporosi indotta da glucocorticoidi

Patogenesi dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi

I glucocorticoidi (GC) alterano la funzione e il numero di tre principali tipi di cellule ossee¹⁴³:

- **Osteoclasti:** La stimolazione da parte dei GC si traduce in un aumento della sopravvivenza degli osteoclasti, che porta a un eccessivo riassorbimento osseo, in particolare dell'osso trabecolare della colonna vertebrale.
- **Osteoblasti:** Riducendo il reclutamento dei precursori degli osteoblasti, il numero di osteoblasti maturi si riduce, causando una diminuita formazione ossea.
- **Osteociti:** L'apoptosi (morte cellulare) degli osteociti è attivata dai GC e questi farmaci possono contribuire a un aumento del rischio di frattura prima di una riduzione della densità minerale ossea (BMD).

Nel 2014 Henneicke e colleghi hanno pubblicato una recensione dettagliata degli effetti diretti e indiretti dei GS sull'osso¹⁴⁴.

Uso di glucocorticoidi e incidenza di fratture

I GC sono molto comunemente utilizzati per controllare l'infiammazione in una vasta gamma di condizioni, tra cui malattie autoimmuni, dermatologiche, respiratorie, tumori e

trapianti di organi. Si stima che a un adulto su 13, dai 18 anni in poi, siano stati prescritti GC per via orale nel corso della vita¹⁴⁵.

Fino al 30-50% dei pazienti trattati in modo prolungato con glucocorticoidi va incontro a fratture clinicamente evidenti da fragilità e/o fratture vertebrali asintomatiche, rendendo l'osteoporosi indotta da GC la principale causa di osteoporosi secondaria¹⁴⁶. Una metanalisi ha mostrato che il precedente uso di GC è associato a un rischio relativo di 2 per ogni tipo di frattura all'età di 50 anni, e di 1,7 all'età di 85 anni¹⁴⁷. Il rischio relativo per una frattura osteoporotica è rispettivamente di 2,6 e 1,7; mentre per una frattura del femore, per gli stessi gruppi di età, è di 4,4 e 2,5.

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi

Linee guida cliniche per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi indotta da GC sono disponibili in molti paesi, tra cui Austria¹⁴⁸, Australia¹⁴⁹, Belgio¹⁵⁰, Brasile¹⁵¹, Francia¹⁵², Giappone¹⁵³, Paesi Bassi¹⁵⁴, Spagna¹⁵⁵, Regno Unito¹⁵⁶ e Stati Uniti¹⁵⁷. Inoltre, la Lega contro i Reumatismi dell'Unione Europea (EULAR)¹⁵⁷ e un gruppo di lavoro congiunto sulle linee guida della IOF e della Società Europea Calcified Tissue Society (ECTS)¹⁵⁸ hanno prodotto linee guida rilevanti a livello internazionale. Mentre il dettaglio delle singole linee guida varia, il tema comune è che gli individui sottoposti a terapia cronica con GC sono ad aumentato rischio di frattura e, in una percentuale significativa, il rischio è così grande da giustificare un trattamento preventivo.

I gap nelle cure

Nel 2014 è stata condotta una revisione sistematica della letteratura relativa al periodo tra il 1999 e il 2013 sulla gestione dell'osteoporosi tra i pazienti che assumono GC

Nonostante linee guida ampiamente disponibili, esiste in tutto il mondo un significativo divario di cura nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi indotta da GC.

in tutto il mondo¹⁴⁵. Tra i vari studi esaminati^{159, 160, 161}, la proporzione di pazienti che ha riferito di aver eseguito un test di valutazione della BMD variava da 0% a 60%, e il trattamento dell'osteoporosi variava da 0% a 78%. La maggior parte degli studi (>80%) ha rilevato che meno del 40% di coloro che assumono in modo prolungato i GC orali sono sottoposti ai test di valutazione della BMD o al trattamento dell'osteoporosi. Di conseguenza, nonostante linee guida ampiamente disponibili, esiste in tutto il mondo un significativo divario di cura nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi indotta da GC.

Iniziative di miglioramento della qualità

È chiaro che si rendono ora necessari grandi sforzi per colmare il divario di cura dell'osteoporosi indotta da GC. Gli operatori e gli

amministratori sanitari, insieme ai responsabili politici dovrebbero adoperarsi per verificare quale percentuale di utilizzatori di GC a lungo termine, all'interno dei loro sistemi sanitari, stanno attualmente ricevendo cure per l'osteoporosi. Le seguenti iniziative di miglioramento della qualità, utilizzate in Australia e Stati Uniti, possono servire a introdurre migliori pratiche di routine anche altrove:

AUSTRALIA: Un programma di formazione multiplo nato in Tasmania, che comprendeva i medici generici e i farmacisti di comunità, ha aumentato l'uso di strategie di prevenzione dell'osteoporosi nel lungo termine tra chi assumeva GC per via orale¹⁶². L'uso di trattamenti per l'osteoporosi era del 31% prima dell'intervento, ed è aumentato al 57% dopo (risultato altamente significativo: $p < 0,0001$).

USA: Il sistema sanitario Geisinger ha attuato un programma organizzato di assistenza – GIOP (Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program) – al fine di migliorare la cura preventiva¹⁶³. Gli obiettivi del programma sono stati identificare i pazienti a rischio di frattura, fornire istruzioni, ridisegnare e implementare nuovi percorsi di cura, monitorare i risultati. I risultati principali dopo i 12 mesi sono stati:

- Conoscenza del paziente relativamente alla patologia, esercizio fisico frequente e concentrazioni di 25(OH)vitamina D, tutti significativamente migliorati.
- È stata osservata una diminuzione significativa nella dose di GC.
- Il 91% dei pazienti considerati ad alto rischio di frattura stavano assumendo un bisfosfonato o teriparatide da 1 anno e, nel complesso, il 96% dei pazienti erano aderenti al loro regime prescritto di calcio, vitamina D, e alla prescrizione del trattamento, dove indicato.

Osteoporosi indotta da terapia con deprivazione degli androgeni

Patogenesi dell'osteoporosi indotta da terapie con deprivazione di androgeni

La terapia di deprivazione androgenica (TDA) sotto forma di rilascio delle gonadotropine (agonisti dell'ormone GnRH), limita la produzione di testosterone ed estradiolo, che porta a castrazione chimica¹⁴³. I GnRH determinano questo effetto riducendo la secrezione di ormone luteinizzante e ormone follicolo-stimolante. Questa è una conseguenza dei GnRH che si legano ai recettori del GnRH nella ghiandola pituitaria e determinano una downregulation (regolazione negativa) delle cellule produttrici di gonadotropine.

Uso di terapie con deprivazione di androgeni e incidenza di fratture

Il cancro della prostata è il tumore maligno non cutaneo più comune negli uomini, 1 uomo su 6 si ammala di cancro alla prostata nel corso della vita¹⁶⁴. Circa la metà degli uomini con diagnosi di cancro alla prostata riceverà TDA dopo la diagnosi¹⁶⁵. Nel 2014, una metanalisi di importanti studi ha riportato che

tra il 9% e il 53% dei sopravvissuti ha sofferto di osteoporosi¹⁶⁶. Durante il primo anno di trattamento con TDA si osserva un rapido declino della BMD¹⁶⁷. Uno studio di coorte basato sui dati medici di Medicare, negli Stati Uniti, ha analizzato i tassi di frattura negli uomini con cancro alla prostata non metastatico che hanno iniziato il trattamento con agonisti GnRH, confrontandoli con un gruppo di controllo che non ha ricevuto trattamento con agonisti del GnRH¹⁶⁸. Gli uomini trattati con GnRH avevano tassi statisticamente significativamente più alti per qualsiasi frattura clinica (rischio relativo [RR]: 1,2), fratture vertebrali (RR: 1,5) e fratture dell'anca/del femore (RR: 1,3). La durata del trattamento inoltre aumenta il rischio di fratture.

La prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi indotta da terapia di deprivazione androgenica

Linee guida cliniche relative alla prevenzione e al trattamento dell'osteoporosi indotta da TDA sono disponibili in molti paesi, tra cui Australia¹⁶⁹, Belgio¹⁷⁰, Canada¹⁷¹, Nuova Zelanda¹⁶⁹, Regno Unito¹⁷² e Stati Uniti^{173, 174}. Inoltre la Società Europea di Oncologia Medica ha prodotto rilevanti linee guida a livello internazionale¹⁷⁵.

Il gap nelle cure

Il gap nelle cure per l'osteoporosi indotta da TDA non è stato documentato in modo completo come quello nella prevenzione secondaria delle fratture e nell'osteoporosi indotta da GC discussi in precedenza. Tuttavia sono stati condotti studi locali in diversi paesi, tra cui Canada^{165, 176-178}, India¹⁷⁹ e Stati Uniti¹⁸⁰⁻¹⁸³. La percentuale di test di valutazione di BMD e/o il trattamento dell'osteoporosi varia dal 9% al 59% e in media meno di un quarto degli uomini trattati con TDA riceve cure adeguate.

Iniziative di miglioramento della qualità

Gli esperti nella cura dell'osteoporosi dovrebbero considerare l'opportunità di collaborare con i colleghi dei reparti di urologia, per stabilire quale percentuale di pazienti trattati con TDA siano stati sottoposti a valutazione per l'osteoporosi e relativa cura, come evidenziato dalle linee guida. Un'iniziativa per il miglioramento della qualità intrapresa negli Stati Uniti può indirizzare gli sforzi per fornire diffusamente migliori pratiche cliniche di routine¹⁸⁴. Nel 2002 il Kaiser Permanente Southern California (Kaiser SoCal) ha implementato il modello di cura per la salute delle ossa (Healthy Bones Model of Care – HBP). Questo programma identifica gli individui ad alto rischio di frattura e fornisce loro la cura in modo sistematico in base alle linee guida. Tutti i pazienti di Kaiser SoCal che tra il 2003 e il 2007 hanno presentato un carcinoma prostatico di nuova diagnosi sono stati identificati attraverso un registro tumori. Successivamente sono stati creati due studi di coorte: ogni paziente che ha eseguito un esame della densità ossea al massimo 3 mesi prima della prima somministrazione di TDA è stato assegnato al gruppo di HBP, mentre contemporaneamente veniva composto un gruppo di controllo costituito da tutti gli altri (il gruppo non-HBP). Nel gruppo HBP l'incidenza delle fratture dell'anca è risultata inferiore del 70% rispetto al gruppo non-HBP.

Osteoporosi indotta da inibitori dell'aromatasi

Patogenesi dell'osteoporosi indotta da inibitori dell'aromatasi

Gli inibitori dell'aromatasi (IA) riducono i livelli di estrogeni attraverso l'inibizione della conversione periferica di androgeni a estrogeni. Ciò si traduce in bassi livelli di estrogeni con conseguente aumento del turnover osseo e perdita ossea.

Uso di inibitori dell'aromatasi e incidenza delle fratture

Il cancro al seno è la neoplasia più comune ed è la prima causa di mortalità correlata al cancro nelle donne, colpendo 1 donna su 8 a livello mondiale¹⁸⁵. Gli IA rappresentano attualmente il trattamento adiuvante standard di riferimento per le donne in postmenopausa con tumore al seno e con recettori ormonali positivi¹⁸⁶. Il tasso annuo di perdita ossea osservata nelle donne che assumono IA è di circa il 2,5%, ed è più elevato rispetto alle donne sane in postmenopausa, che perdono circa l'1% e il 2% per anno¹⁸⁷. L'analisi dei tassi di frattura dello Women's Health Initiative Observational Study ha confrontato donne sopravvissute al cancro al seno con donne senza storia di cancro al seno alla valutazione basale¹⁸⁸. Dopo un aggiustamento per fattori legati ai livelli ormonali, il rischio di cadute, la storia precedente di fratture, l'uso di farmaci, comorbidità e stile di vita, l'aumento del rischio di tutte le fratture studiate tra coloro che sono sopravvissute è stato del 15%. Gli studi che confrontano due IA comunemente utilizzati, anastrozolo¹⁸⁹ e letrozolo¹⁹⁰, con tamoxifene hanno riportato un aumento significativo del rischio di frattura per le pazienti trattate con IA. Uno studio comparativo di anastrozolo con exemestane ha mostrato quote simili di fratture¹⁹¹. Un position paper della European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis (ESCEO) ha ampiamente documentato gli studi sugli effetti scheletrici degli IA¹⁸⁷.

Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi indotta dall'uso degli inibitori dell'aromatasi

Linee guida cliniche relative alla prevenzione e al trattamento dell'osteoporosi indotta dagli IA sono disponibili in molti paesi, tra cui Belgio¹⁷⁰, Cina¹⁹², Germania¹⁹³, Italia¹⁹⁴, Lituania¹⁹⁵, Regno Unito¹⁹⁶ e Stati Uniti¹⁷³. Inoltre ESCEO ha prodotto rilevanti linee guida¹⁸⁷ a livello internazionale¹⁸⁷.

Il gap nelle cure

Il gap nelle cure per l'osteoporosi indotto da IA non è stato completamente documentato. Tuttavia sono stati condotti studi locali in diversi paesi, tra cui il Regno Unito¹⁹⁷ e gli Stati Uniti¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Il più ampio di questi studi ha riferito che meno della metà (44%) delle donne ha fatto un test di valutazione della BMD entro 14 mesi dall'utilizzo continuato di IA per almeno 9 mesi²⁰⁰. Inoltre, il 75% e il 66% delle donne non ha effettuato un test di valutazione della BMD durante la seconda e la terza valutazione annuale dopo l'uso continuo di IA per quasi 2 o 3 anni rispettivamente.

Iniziative di miglioramento della qualità

Gli esperti nella cura dell'osteoporosi dovrebbero considerare l'opportunità di collaborare con i colleghi nei reparti di oncologia, per stabilire quale percentuale di pazienti trattate con IA siano state sottoposte a valutazione per l'osteoporosi e abbiano ricevuto la cura in base alle linee guida. Le seguenti iniziative di miglioramento della qualità provenienti da Italia e Regno Unito possono essere utili per offrire migliori pratiche di routine altrove:

ITALIA: Nel 2011 alcuni ricercatori a Firenze hanno sviluppato un database per monitorare la somministrazione di cure per le pazienti trattate con tamoxifene e IA, e quelle trattate con IA come prima terapia²⁰¹. Ciò consentirà la valutazione di:

- Efficacia della terapia con bifosfonati, in particolare zoledronato per via endovena.
- Impatto del trattamento sulla BMD, sui marcatori del turnover osseo e i tassi di frattura

REGNO UNITO: Nel 2007 ricercatori di Londra hanno riferito la loro esperienza con un sistema software per ridurre la percentuale di pazienti non trattate per l'osteoporosi indotta da AI¹⁹⁷. Nel computer della segreteria del dipartimento di oncologia è stato installato un sistema di riconoscimento testo abilitato a inviare in automatico le prestazioni di cura in base alle linee guida alle pazienti sottoposte a un trattamento per il cancro al seno. Le donne di età compresa tra i 50 e i 80 anni sono state indirizzate automaticamente a un infermiere specializzato nella valutazione e gestione dell'osteoporosi. Il sistema software inseriva automaticamente un testo nei messaggi provenienti dal reparto di oncologia indirizzati ai medici di base, avvisandoli che le loro pazienti potevano necessitare di una cura per l'osteoporosi. Ai medici di base di pazienti di età superiore ai 80 anni era raccomandato di iniziare il trattamento per l'osteoporosi senza intraprendere un test di valutazione della BMD. L'attuazione di tale sistema ha determinato un aumento di 10 volte della proporzione di pazienti con carcinoma mammario trattate per l'osteoporosi.



GAP 3: MALATTIE ASSOCIATE ALL'OSTEOPOROSI

Ci sono molti problemi di salute che possono aumentare il rischio individuale di sviluppare l'osteoporosi e le fratture da fragilità²⁰². Questi includono una vasta gamma di patologie: autoimmuni, del tratto digerente e gastrointestinale, endocrine e ormonali, ematologiche, neurologiche, malattie mentali, il cancro e l'AIDS/HIV. Questa relazione si concentrerà su sei disturbi comuni: broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malattie da malassorbimento, artrite reumatoide (AR), ipogonadismo primario o secondario, demenza e diabete.

Malattia polmonare cronica ostruttiva

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che a livello mondiale²⁰³ 65 milioni di persone siano affette da BPCO moderata-grave. I due tipi principali di BPCO sono la bronchite cronica e l'emfisema. Il fumo è la principale causa della BPCO, ma fino a un quinto della BPCO può essere attribuibile a esposizione professionale a sostanze inquinanti industriali e a polveri²⁰⁴.

Una revisione sistematica della letteratura ha stabilito la prevalenza media di osteoporosi tra i malati di BPCO al 35%²⁰⁵. Le fratture vertebrali, in quanto frattura da fragilità più comune, sono di particolare importanza per i pazienti con BPCO. In questi pazienti con funzione polmonare già compromessa, una singola frattura vertebrale è stimata ridurre la capacità vitale del 9%²⁰⁶. Di ulteriore interesse è l'osservazione che i malati di BPCO con frattura presentano in modo significativo un aumento della mortalità post-frattura. Uno studio del Veteran's Affairs (VA) Health System degli Stati Uniti ha riportato che gli ammalati gravi di BPCO avevano una mortalità a 12 mesi del 40%, rispetto al 31% nella BPCO lieve e al 29% degli individui non affetti da BPCO²⁰⁷. In particolare questo studio ha anche riscontrato che l'osteoporosi è stata riconosciuta prima della frattura solo nel 3% dei partecipanti, un divario di cura che è stato documentato anche nei Paesi Bassi^{208, 209}.

Nel 2015, in risposta alla mancanza di linee guida specifiche per la gestione di osteoporosi tra i malati di BPCO, un gruppo di lavoro olandese composto da esperti clinici nel campo della BPCO e della prevenzione delle fratture ha pubblicato un approccio in 5 step, che include individuazione del caso, valutazione dei rischi, diagnosi differenziale, terapia e monitoraggio²¹⁰.

Malattie di malassorbimento

La celiachia è una delle malattie genetiche più comuni in Occidente e interessa circa l'1% della popolazione negli Stati Uniti²¹¹. In tutto il mondo 5 milioni di persone soffrono della malattia di Crohn e di colite ulcerosa, condizioni note come malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)²¹².

Tra i malati di celiachia²¹³ e di malattia di Crohn^{214, 215} è molto diffusa la riduzione della massa ossea. Nella malattia di Crohn sono molti i fattori che contribuiscono a questa associazione: la resezione intestinale e il conseguente malassorbimento di vitamina D e di altri nutrienti, la perdita di peso, l'infiammazione cronica con aumento dei livelli di circolazione di citochine, oltre a un frequente uso di glucocorticoidi. Le principali cause di osteoporosi tra i pazienti che soffrono di malattie di malassorbimento comprendono il malassorbimento di calcio, vitamina D, proteine e altre sostanze

nutritive, e il deficit di peso che a esso si associa. L'incidenza di fratture riportata in un ampio studio su pazienti affetti da celiachia è elevata rispetto ai non malati, con incrementi rispettivamente del 30% e quasi l'80% per le fratture del femore e del polso²¹⁶. Allo stesso modo l'incidenza di fratture tra i malati di MICI è superiore del 40% rispetto alla popolazione generale²¹⁷. Studi condotti in Austria²¹⁸ e negli Stati Uniti²¹⁹ hanno riferito che meno di un quarto delle persone affette da MICI sono state sottoposte ai test di valutazione della BMD.

Linee guida cliniche relative alla prevenzione e al trattamento dell'osteoporosi nella celiachia sono disponibili in Canada²²⁰, Germania²²¹, Regno Unito²²² e Stati Uniti^{223, 224}.

Linee guida in materia di prevenzione e di trattamento dell'osteoporosi nelle malattie infiammatorie intestinali sono disponibili nel Regno Unito²²² e anche per altre malattie gastroentericali negli Stati Uniti²²³⁻²²⁵.

L'incidenza delle fratture tra gli ammalati di celiachia, come riportato in un ampio studio, è elevata rispetto ai non ammalati, con un incremento del 90% per le fratture del femore e dell'80% per quelle del polso

Artrite reumatoide

L'Artrite reumatoide (AR) colpisce tra lo 0,5% e l'1% degli adulti nel mondo sviluppato²²⁶ e ha provocato circa 49.000 morti a livello mondiale nel 2010²²⁷. L'insorgenza di AR si verifica più comunemente nelle donne tra i quaranta e i cinquanta anni di età e un po' più avanti negli uomini.

Chi soffre di AR presenta una BMD inferiore rispetto ai controlli di pazienti sani, e il grado di perdita ossea osservata è correlato con la severità della malattia²²⁸. Le citochine proinfiammatorie rilasciate in circolo dalla sinovia infiammata probabilmente causano la perdita di massa ossea. Uno studio realizzato con il database britannico di General Practice Research ha valutato l'incidenza di fratture in più di 30.000 pazienti affetti da AR²²⁹. Rispetto a un gruppo di controllo, tra i malati di AR il rischio di frattura del femore e di fratture vertebrali è aumentato rispettivamente di 2 e 2,4 volte²²⁹. Attualmente l'AR è l'unica causa di osteoporosi secondaria che nell'algoritmo FRAX® è considerata un fattore predittivo di frattura indipendente dalla densità ossea²³⁰. Inoltre chi soffre di artrite reumatoide spesso assume GC. I ricercatori del sistema sanitario VA negli Stati Uniti hanno valutato il trattamento dell'osteoporosi tra una coorte di 9.600 pazienti con AR²³¹. Meno della metà avevano ricevuto un trattamento preventivo per l'osteoporosi. Studi simili in Canada^{232, 233}, Finlandia²³⁴, Germania²³⁵, Messico²³⁶, Corea del Sud²³⁷ e Stati Uniti^{238, 239} hanno anche riscontrato una valutazione e/o un trattamento subottimale dell'osteoporosi in chi soffre di artrite reumatoide.

Linee guida cliniche che includono la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi nell'AR sono disponibili in Brasile²⁴⁰, Germania²³⁵, Sud Africa²⁴¹ e Spagna²⁴². Inoltre EULAR ha prodotto rilevanti linee guida a livello internazionale¹⁵⁷.

Ipogonadismo

L'ipogonadismo è dovuto a un'attività funzionale diminuita delle gonadi – i testicoli nei maschi e le ovaie nelle femmine – che si traduce in una diminuzione della biosintesi degli ormoni sessuali. L'ipogonadismo si presenta in due forme:

ipogonadismo primario: dovuto a difetti delle gonadi, ad esempio la sindrome di Klinefelter nei maschi e la sindrome di Turner nelle femmine.

ipogonadismo secondario: dovuto a difetti ipotalamici o ipofisari, ad esempio la sindrome di Kallmann nei maschi e nelle femmine, e anoressia nelle femmine.

La prevalenza di ipogonadismo è stata stimata pari al 20% tra gli uomini a 60 anni di età e al 30% tra gli uomini a 70²⁴³. Nel 2013 i ricercatori degli Stati Uniti hanno utilizzato i dati di Clinformatics DataMart (CDM), una delle più grandi assicurazioni sanitarie, per esaminare le prescrizioni di androgeni negli Stati Uniti durante il periodo dal 2001 al 2011²⁴⁴. La terapia sostitutiva con testosterone (TST) era salita a quasi il 4% degli uomini a 70 anni di età. Di particolare interesse è stata la constatazione che tra gli uomini a cui veniva prescritta la TST, solo tre quarti avevano misurato il loro livello di testosterone sierico nei 12 mesi precedenti (dal 2001 al 2011). Questo divario di valutazione ha indotto la produzione di una revisione aggiornata nel 2010 della società Endocrine Society sulle linee guida di pratica clinica per l'ipogonadismo maschile²⁴⁵. In relazione all'osteoporosi, l'aggiornamento delle linee guida ha dichiarato: "Gli studi pubblicati dal 2010 rafforzano l'evidenza degli effetti positivi della TST sulla densità minerale ossea e la forza muscolare, ma gli effetti sul rischio di fratture negli uomini con osteoporosi rimangono non esaminati."

Nel 2015, la Società Italiana di Endocrinologia ha pubblicato linee guida per la terapia sostitutiva con androgeni nell'ipogonadismo del maschio adulto²⁴⁶. Queste linee guida hanno affermato che "la supplementazione di testosterone dovrebbe essere combinata con trattamenti attualmente disponibili per le persone ad alto rischio di complicanze, come ad esempio quelli con osteoporosi e/o disturbi metabolici."

Demenza

Nel dicembre 2013 si è svolto a Londra il primo vertice G8 sulla demenza. La Alzheimer's Disease International (ADI) ha fornito una sintesi programmatica per i capi di stato partecipanti al vertice²⁴⁷. Il numero stimato di persone affette da demenza era di 44,4 milioni nel 2013, uno scenario destinato ad aumentare a 75,6 milioni entro il 2030 e fino a 135,5 milioni entro il 2050. I maggiori incrementi previsti del numero di persone affette da demenza si avranno in regioni dell'Asia Orientale e dell'Africa Subsahariana. Entro il 2050, la proporzione di persone viventi nei paesi attualmente considerati a bassa e media ricchezza aumenterà fino al 71%, rispetto al 62% del 2013. Nel 2010 il costo sociale globale della demenza ammontava a 604 miliardi di dollari, pari all'1% del GDP globale²⁴⁸ e in tutto il mondo 486.000 persone sono morte a causa della demenza²²⁷.

Esiste una sovrapposizione significativa tra i malati di demenza e gli anziani ad alto rischio di cadute e fratture; ciò è particolarmente evidente tra i pazienti con fratture femorali. Uno studio anglosassone pubblicato nel 2009 ha mostrato che, durante un periodo di 12 mesi, il 66% dei partecipanti affetti da demenza andava incontro a cadute, rispetto al 36% dei controlli sani della stessa età²⁴⁹. Inoltre l'incidenza di cadute in presenza di demenza era nove volte maggiore rispetto a quella osservata in un gruppo di controllo. È stato osservato che tra i pazienti affetti da Alzheimer l'incidenza di fratture femorali era almeno tre volte più alta di quella osservata tra i controlli di pari età senza alterazioni cognitive²⁵⁰. Secondo una metanalisi, la prevalenza della demenza in pazienti anziani con fratture femorali era del 19%²⁵¹. La prevalenza di alterazioni cognitive era stimata pari al 42%. Nel 2007 lo Scottish Hip Fracture Audit si è occupato della prevalenza della demenza tra i pazienti con fratture femorali²⁵². Oltre un quarto (28%) dei pazienti aveva una pregressa storia medica documentata di demenza che, secondo gli autori, risultava essere significativamente sottostimata rispetto alla reale prevalenza, considerata la scarsità dei tassi diagnostici di demenza documentati all'epoca.

Nel 2011 una monografia sull'argomento demenza, cadute e fratture ha elaborato una sintesi delle attuali evidenze²⁵³:

- Le persone affette da demenza vanno più incontro a cadute e fratture, e la mortalità post-frattura è più alta rispetto a quella dei non affetti da demenza, tuttavia le persone con demenza risultavano insufficientemente valutate in merito ai fattori di rischio per caduta, ed era meno probabile che ricevessero un trattamento mirato per l'osteoporosi.
- I pazienti che sono andati incontro a cadute e fratture hanno un'elevata prevalenza di demenza e alterazioni cognitive, tuttavia non ricevono una valutazione routinaria del loro stato cognitivo e, di conseguenza, l'opportunità di diagnosticare la demenza viene frequentemente perduta.

È stato osservato che tra i pazienti affetti da Alzheimer l'incidenza di fratture femorali è almeno tre volte più alta di quella osservata tra i controlli senza alterazioni cognitive di pari età

Studi successivi provenienti da Canada²⁵⁴, Finlandia²⁵⁵, Regno Unito⁵⁷ e Stati Uniti²⁵⁶ hanno ulteriormente contribuito all'evidenza che l'osteoporosi non è frequentemente diagnosticata e trattata in persone che convivono con la demenza. Come qui illustrato, sono state sviluppate linee guida per la gestione dell'osteoporosi in molte patologie in cui l'osteoporosi è una comorbilità comune. Dato che la popolazione dei malati di demenza è destinata ad aumentare notevolmente nelle prossime decadi, devono essere stilate e implementate il prima possibile linee guida basate sull'evidenza per la gestione dell'osteoporosi – e del rischio di caduta – nei pazienti con demenza.

Diabete

Nel 2015 la International Diabetes Federation (IDF) stimava in tutto il mondo la presenza di 415 milioni di adulti tra i 20 e i 79 anni di età affetti da diabete, inclusi 193 milioni di non diagnosticati²⁵⁷. Non erano disponibili dati precisi per stimare la reale proporzione di diabete tipo 1 e tipo 2 a livello globale. Ad ogni modo si calcola che nei paesi ad elevata ricchezza circa l'87%-91% dei diabetici sia affetto da diabete tipo 2²⁵⁸⁻²⁶¹. Si stima che il diabete abbia causato 5 milioni di morti e abbia costi di spesa sanitaria compresi tra 673 e 1,197 miliardi di dollari. Sebbene il dato non sia verificato, l'IDF calcola che entro il 2040 ci saranno 642 milioni di persone che vivranno con questa malattia.

Evidenze crescenti sembrano suggerire che il diabete e l'osteoporosi condividano meccanismi fisiopatologici comuni. Alcuni studi hanno mostrato come l'osteocalcina (OC), proteina specificatamente secreta dagli osteoblasti, influenzi negli animali il metabolismo osseo, il metabolismo del glucosio e la massa grassa^{262, 263}, sebbene il suo ruolo nell'uomo rimanga sconosciuto²⁶⁴. Soggetti con diabete tipo 2 hanno un rischio di frattura aumentato, fino a tre volte maggiore rispetto a quello dei non diabetici per fratture femorali e altre fratture non-vertebrali^{265, 266}. Non sono completamente note le ragioni di ciò, visto che c'è forte evidenza di valori normali-alti di BMD sia a livello femorale che vertebrale nei diabetici tipo 2^{265, 267}.

Nel 2016 Bouxsein e colleghi hanno pubblicato una revisione completa sulla fragilità ossea nel diabete tipo 2, la quale fornisce molti importanti "take home messages"²⁶⁸:

- Sebbene presentino spesso BMD normale-alta, i soggetti con diabete tipo 2 hanno un rischio fratturativo aumentato indipendentemente da genere, razza o etnia. Pertanto, i valori di BMD potrebbero sottostimare la fragilità ossea nei diabetici tipo 2.
- Ci sono pochi dati disponibili sulla gestione ottimale dell'osteoporosi nel diabete tipo 2.
- In assenza di evidenza contraria, la gestione dovrebbe aderire ai consolidati principi di gestione dell'osteoporosi postmenopausale.

Data la portata della minaccia per la salute pubblica rappresentata dal diabete, gli sforzi per prevenire la malattia devono essere una priorità per i sistemi sanitari di tutto il mondo. Comunque, alla luce del sorprendente numero di soggetti già affetti, devono essere stilate e implementate il prima possibile linee guida basate sull'evidenza per la gestione dell'osteoporosi nel diabete tipo 2.

Alla luce dello sconcertante numero di individui già colpiti, dovrebbero essere redatte e implementate il prima possibile linee guida basate sull'evidenza per la gestione dell'osteoporosi nel diabete di tipo 2



GAP 4: PREVENZIONE PRIMARIA DELLE FRATTURE PER SOGGETTI AD ALTO RISCHIO

Come discusso nel Gap 1 di questo report, c'è un'enorme quantità di lavoro da fare per colmare in tutto il mondo l'inadeguata gestione sanitaria relativamente alla prevenzione secondaria di frattura. IOF crede fermamente che la prevenzione secondaria sia il meccanismo singolo più importante e immediato per migliorare direttamente la cura del paziente e ridurre i costi sanitari correlati alla spirale delle fratture. L'obiettivo finale nel lungo termine è la prevenzione della prima frattura, e i progressi fatti durante l'ultimo decennio nella valutazione del rischio di frattura forniscono una piattaforma per lo sviluppo di approcci clinicamente efficaci e vantaggiosi dal punto di vista dei costi.

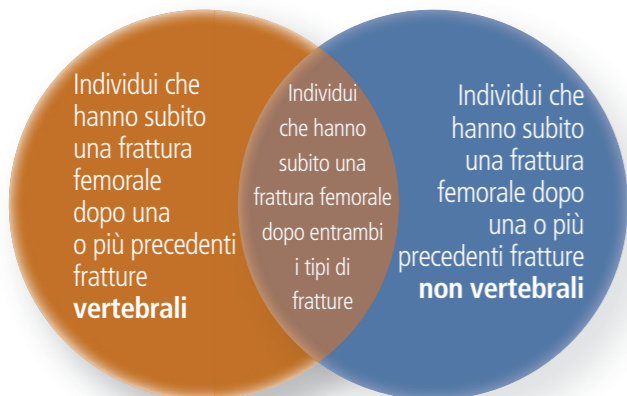
Al fine di garantire che un programma di prevenzione primaria di frattura abbia il potenziale per essere efficace dal punto di vista dei costi, deve essere adeguatamente considerato quale prima frattura da fragilità debba essere prevenuta. La prevenzione primaria delle fratture di femore sembra essere più efficace dal punto di vista dei costi rispetto alla prevenzione primaria delle fratture di polso, perché i costi di gestione delle fratture femorali sono considerevolmente maggiori rispetto a quelli delle fratture di polso. A questo proposito deve essere opportunamente considerata, nell'ambito di tutte le fratture femorali, la proporzione di quelle che si verificano, tra tutti i siti scheletrici, come prima frattura da fragilità di un individuo, come illustrato nel diagramma di Venn in *Figura 4*.

Mentre non sono disponibili dati definitivi per attuare questo tipo di analisi, la seguente illustrazione è in accordo con l'attuale "evidence-base":

- Circa il 50% dei pazienti con fratture femorali ha subito una o più fratture da fragilità clinicamente evidenti prima di fratturarsi il femore e generalmente si trattava di una frattura non vertebrale³⁷⁻⁴⁰.
- Un'interpretazione conservativa di studi provenienti da Spagna e Giappone suggerisce che un ulteriore 10%²⁶⁹ 25%²⁷⁰ di pazienti con fratture femorali potrebbe aver avuto precedenti fratture vertebrali – la maggior parte delle quali non sono riconosciute o diagnosticate come tali²⁷¹ – ma non hanno presentato fratture non vertebrali clinicamente evidenti.
- Pertanto il 25-40% dei pazienti con fratture femorali potrebbe avere subito la frattura femorale come prima frattura da

Figura 4. Distribuzione della precedente storia fratturativa nei pazienti con frattura femorale

Individui che hanno subito una frattura femorale come PRIMA frattura da fragilità



fragilità evidente considerati tutti i siti scheletrici. Questa analisi evidenzia la sfida affrontata nello sforzo di individuare preventivamente la proporzione relativamente piccola di soggetti a rischio di subire una frattura femorale come prima frattura da fragilità. Si deve inoltre notare che le fratture da fragilità in sedi diverse rispetto al femore sono di notevole impatto sulle persone anziane. Le fratture vertebrali sono gravate da numerose conseguenze avverse, tra cui²⁷²:

- Dolore alla schiena, riduzione in altezza, deformità, immobilità e aumentato numero di giorni di degenza ospedaliera^{273, 274}.
- Ridotta qualità di vita derivante dalla perdita di autostima, dall'immagine distorta del proprio corpo e dalla depressione²⁷⁵⁻²⁷⁸.
- Impatto significativamente negativo sulle attività della vita quotidiana^{279, 280}.

Studi da Australia²⁸¹, Canada²⁸² e lo International Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW)²⁸³ hanno riferito di significative riduzioni nella qualità di vita correlata alla salute tra i soggetti che hanno subito fratture da fragilità in un qualsiasi segmento scheletrico. Pertanto esiste un consolidato approccio clinico per la prevenzione primaria di tutte le fratture osteoporotiche maggiori, definite come fratture femorali, vertebrali clinicamente evidenti, del polso o dell'omero prossimale. Approcci pragmatici per l'individuazione di casi di soggetti ad alto rischio di subire questo tipo di fratture come prima frattura includono:

- **Gap 2:** osteoporosi da farmaci: individuazione sistematica di soggetti ad alto rischio di frattura in questo gruppo.
- **Gap 3:** patologie associate con l'osteoporosi: individuazione sistematica di soggetti ad alto rischio di frattura in questo gruppo.
- **Calcolo del rischio fratturativo assoluto:** applicazione sistematica di strumenti quali il FRAX[®] per classificare la popolazione anziana in base al rischio.

Lo studio SCOOP, attualmente in corso nel Regno Unito, fornirà preziose informazioni sulle strategie di prevenzione primaria di frattura²⁸⁴. Questo studio pragmatico, randomizzato e controllato (RCT) sta seguendo per un periodo di 5 anni più di 12.000 donne tra i 70 e gli 85 anni. Lo studio valuterà l'efficacia e il vantaggio economico di un programma di screening su base comunitaria che utilizza l'algoritmo FRAX[®] e il valore di BMD per stabilire la probabilità di frattura a 10 anni.

Non sono disponibili informazioni specifiche sulla dimensione dell'inadeguatezza gestionale nella prevenzione primaria di frattura. Data la pervasiva e persistente inadeguatezza gestionale nella prevenzione secondaria di frattura documentata nel Gap 1, è ragionevole ritenere che una gestione sanitaria inadeguata nella prevenzione primaria di frattura tra i soggetti ad alto rischio sia almeno altrettanto ampia. Sebbene non siano specifiche per la prevenzione primaria di frattura, le informazioni relative all'utilizzo del FRAX[®] a livello nazionale e ai livelli delle prescrizioni su scala nazionale forniscono un'indicazione sui tassi globali di valutazione e trattamento all'interno di un paese. Da ricordare che un importante rapporto sull'osteoporosi nell'Unione Europea pubblicato nel 2013 aveva rivelato che, nei

12 mesi compresi tra novembre 2010 e novembre 2011, l'utilizzo del FRAX[®] era stato subottimale in tutti i paesi dell'Unione Europea, inclusi quelli per i quali erano disponibili i modelli FRAX^{®10}. Nella *Figura 5* sono illustrate informazioni più recenti sull'utilizzo del FRAX[®].

Il rapporto del 2013 dell'Unione Europea ha documentato anche i livelli prescritzionali nazionali¹⁰. Questi dati, unitamente a un algoritmo che calcolava il numero di pazienti a quel tempo eleggibili per il trattamento in ciascuno dei 27 stati membri dell'Unione Europea, hanno permesso di stimare il potenziale divario terapeutico per ciascun paese relativamente all'anno 2010. Questo approccio presumeva che tutti coloro che avevano ricevuto il trattamento fossero realmente eleggibili per il trattamento stesso e non fossero a un livello di rischio più basso, pertanto il divario di trattamento tra i pazienti ad alto rischio potrebbe essere stato sottostimato. In totale nell'Unione Europea hanno ricevuto terapia 10,6 milioni di donne su 18,4 milioni eleggibili. Tra gli uomini hanno ricevuto il trattamento 1,7 milioni su 2,9 milioni eleggibili. I divari terapeutici stimati per ciascuno stato membro dell'Unione Europea sono illustrati per donne e uomini in *Figura 6*.

La maggior parte delle linee guida cliniche includono sia la prevenzione secondaria sia la prevenzione primaria di frattura. Un'eccezione degna di nota è la guida del NICE nel Regno Unito, che nel 2008 ha pubblicato per prima una guida specifica sulla prevenzione primaria di frattura²⁸⁵ per completare quella già esistente sulla prevenzione secondaria^{119, 286}.

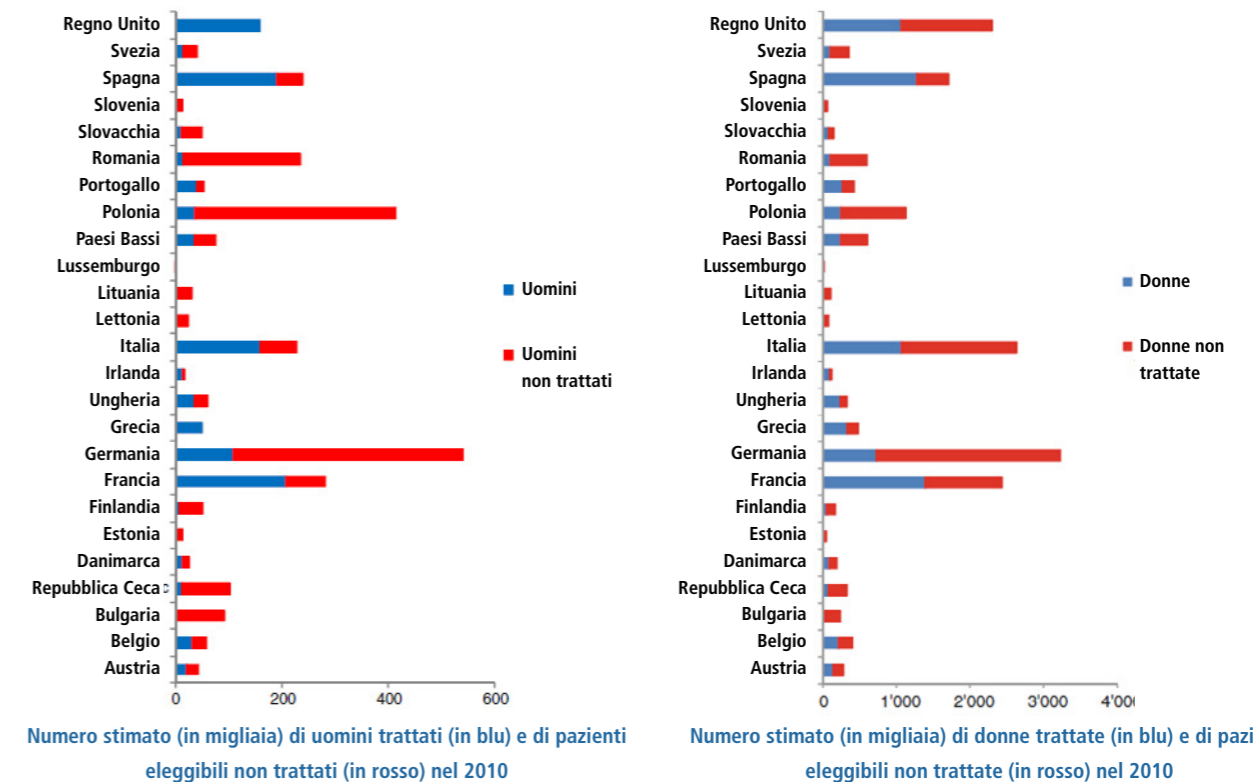
Molti sistemi sanitari hanno implementato gli approcci sistematici alla prevenzione primaria di frattura destinati ai soggetti ad alto rischio, parallelamente agli sforzi per la prevenzione secondaria. Il

Kaiser Permanente Healthy Bones Program²⁸⁷ e il Geisinger Health System Hi-ROC Program²⁸⁸ forniscono esempi di questo approccio, basati su un livello prestazionale elevato.

Figura 5. Sessioni del FRAX[®] ogni 100.000 abitanti per paese da aprile 2015 a marzo 2016 [Google Analytics]



Figura 6. Divario di trattamento dell'osteoporosi nell'Unione Europea nel 2010¹⁰.



Adattato da Arch Osteoporos (2013) 8:136 Hernlund E et al. con il permesso di Springer



GAP 5: L'IMPORTANZA DI ADERIRE AL TRATTAMENTO

L'attenzione di questo report si è concentrata finora sull'inadeguatezza della gestione sanitaria, che porta ad avere soggetti ad alto rischio di fratture da fragilità che non sono sottoposti a valutazione e/o non ricevono terapia per l'osteoporosi. Questa sezione considera una sfida diversa, ma comune nell'ambito delle patologie croniche: assicurarsi che i soggetti che iniziano un trattamento continuino ad aderire realmente alla terapia.

Negli studi vengono comunemente utilizzate due misure di aderenza al trattamento:

- **Persistenza:** definita o come il periodo di tempo fino alla sospensione del trattamento, oppure come la proporzione di pazienti che ad un certo momento continuano a farsi prescrivere la terapia senza che si osservi un'interruzione nelle prescrizioni per un periodo di tempo superiore a quello consentito (ad es., 30, 60 o 90 giorni).
- **Compliance:** definita come la capacità di un paziente di aderire ai dosaggi, ai tempi e alle condizioni di somministrazione forniti dal prescrittore o riportati nel foglietto illustrativo. Una misura della compliance è il rapporto di possesso del farmaco ("medication possession ratio" – MPR). MPR è generalmente definito come il numero di giorni di disponibilità del farmaco per il paziente diviso per il numero di giorni di osservazione.

Nella pratica clinica di routine, sia la persistenza sia la compliance nel trattamento per l'osteoporosi sono subottimali, un fenomeno precedentemente riportato per altre classi di farmaci ampiamente utilizzati, inclusi gli antiipertensivi²⁸⁹ e le statine²⁹⁰. Approssimativamente la metà dei pazienti che hanno iniziato una terapia per l'osteoporosi non seguono il regime di trattamento prescritto e/o lo interrompono entro un anno²⁹¹. Questo è particolarmente da sottolineare, considerata la flessibilità nelle opzioni di somministrazione dei farmaci per l'osteoporosi attualmente ampiamente disponibili, che possono essere assunti come compresse giornaliere, settimanali o mensili oppure come iniezioni giornaliere, trimestrali, semestrali o annuali. La via di somministrazione intravenosa o sottocutanea rappresenta un mezzo per assicurare il 100% di aderenza al trattamento, fintanto che non sia messo a punto un sistema efficace per somministrare l'iniezione iniziale e organizzare in maniera affidabile le iniezioni ad intervalli appropriati durante il follow-up. È stato stimato che negli Stati Uniti il miglioramento dell'aderenza alla terapia ridurrebbe il tasso di frattura del 25%, il che significa circa 300.000 fratture in meno all'anno, e genererebbe un risparmio di 3 miliardi di dollari²⁹².

Nel 2013 il Medication Adherence and Persistence Special Interest Group della International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) ha compiuto una revisione sistematica della letteratura sugli interventi volti a migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica per l'osteoporosi²⁹³. Gli interventi identificati che potrebbero migliorare l'aderenza al trattamento erano:

- Semplificazione dei regimi di somministrazione
- Ricette elettroniche
- Coinvolgimento informato del paziente nelle decisioni

relative al suo stato di salute ("patient decision aid")

- Educazione del paziente

La massima persistenza da parte dei pazienti si è osservata con farmaci che avevano la più bassa frequenza di somministrazione²⁹⁴⁻²⁹⁶. L'utilizzo delle ricette elettroniche, in combinazione con un sostegno verbale, era associato ad un miglioramento di 2,6 volte nella compliance a breve termine rispetto al sostegno verbale da solo²⁹⁷. Uno studio dagli Stati Uniti ha valutato l'utilizzo di un "patient decision aid" unitamente alla normale assistenza sanitaria di base, in



confronto all'utilizzo della normale assistenza sanitaria di base da sola²⁹⁸. Mentre l'aderenza a 6 mesi era simile per entrambi i gruppi, la proporzione che era significativamente più alta, con più dell'80% di aderenza, era quella che aveva visto la presenza del "decision aid". Relativamente all'impatto dell'educazione del paziente, deve essere notato che, tra gli studi analizzati, quelli più ampi e meno gravati da distorsioni mostravano un miglioramento solo marginale nell'aderenza²⁹⁹⁻³⁰².

In numerosi studi è stato valutato l'impatto del FLS sull'aderenza³⁰³⁻³⁰⁷. Tra i pazienti gestiti da un FLS dopo la frattura, la terapia continuava ad essere assunta a 12 mesi da una percentuale tra il 74% e l'88% di essi, e dal 64% al 75% a 24 mesi. Questi dati rinforzano la nozione che esista un 'momento educativo' dopo che i soggetti hanno subito una frattura da fragilità, il quale può essere capitalizzato da un FLS per migliorare l'aderenza alla terapia. La squadra del FLS al Concord Hospital di Sydney (Australia) ha anche confrontato l'aderenza tra i pazienti che avevano iniziato il trattamento su indicazione del FLS e che erano poi stati seguiti nel tempo o dal FLS oppure dai medici di medicina generale locali³⁰⁵. Da notare come la persistenza a 24 mesi fosse simile in entrambi i gruppi, il che ha portato i ricercatori a concludere che la funzione principale di un FLS sia quella di iniziare un piano gestionale per l'osteoporosi dopo che siano avvenute fratture. Se viene stabilita una comunicazione efficace tra FLS e i medici di medicina generale, questi assumono un ruolo ben preciso e sono disposti a gestire le cure per l'osteoporosi nel lungo termine dopo che le raccomandazioni iniziali sono fornite dal FLS.



GAP 6: CONSAPEVOLEZZA PUBBLICA DELL'OSTEOPOROSI E DEL RISCHIO DI FRATTURA

Negli ultimi anni sono stati condotti alcuni studi per definire la consapevolezza dell'osteoporosi e del rischio di frattura nella popolazione anziana. Nel 2008 i ricercatori di un'organizzazione no-profit, Health Maintenance Organization (HMO), nel Nord-Ovest degli Stati Uniti hanno tentato di valutare le prospettive chiave di interesse sulla cura dell'osteoporosi dopo una frattura³⁰⁸. Questi punti chiave d'interesse includevano i pazienti fratturati, i responsabili della qualità e di altri aspetti dell'assistenza sanitaria, i medici di medicina generale e gli ortopedici e con i loro staff. Sia i pazienti che i medici di medicina generale hanno criticato il fatto che fosse comune la confusione tra osteoporosi e osteoartrite. Inoltre questa confusione ha portato alla percezione che l'osteoporosi sia solo una conseguenza dell'invecchiamento.

Nel 2010 ricercatori canadesi hanno valutato la conoscenza dell'osteoporosi tra pazienti anziani fratturati che erano stati trattati da chirurghi ortopedici presso i due maggiori ospedali di insegnamento dell'Ontario³⁰⁹. Ai pazienti fratturati erano state poste due domande:

1) Lei sa che cos'è l'osteoporosi?

2) Se sì, che cosa pensa che sia?

La stragrande maggioranza dei pazienti (91%^{115/127}) ha risposto di sapere che cosa fosse l'osteoporosi. Tra questi, il 75% ha dato risposte che sono state ritenute corrette. Sembrava probabile che i soggetti che avevano ricevuto una diagnosi di osteoporosi o coloro i quali avevano un livello di istruzione più alto fossero maggiormente in grado di fornire una definizione corretta, tuttavia le probabilità si riducevano con l'età. Almeno il 40% dei partecipanti all'intervista ha completato un 'Facts on Osteoporosis Quiz'. Interessante notare che meno della metà (41%) di coloro che hanno partecipato al quiz sapeva che una persona che aveva subito una frattura vertebrale aveva un rischio aumentato di andare incontro a future fratture rispetto ad una persona non fratturata.

Lo scenario di riabilitazione in acuto potrebbe fornire un'opportunità per migliorare il trattamento dell'osteoporosi successivamente all'evento fratturativo. In questo scenario, ricercatori da Boston, negli Stati Uniti, hanno valutato la volontà dei pazienti fratturati di partecipare gratuitamente a un programma di prevenzione secondaria di frattura³¹⁰. Meno della metà dei pazienti eleggibili hanno scelto di partecipare e la causa più comune per non partecipare è risultata essere la riluttanza ad assumere un altro farmaco.

In Nuova Zelanda è stata studiata la percezione di pazienti e medici circa l'appropriatezza delle soglie di intervento per il rischio fratturativo³¹¹. Erano evidenti forti differenze. I pazienti hanno identificato un rischio assoluto del 50% sia di fratture osteoporotiche maggiori sia di fratture femorali come meritevole di trattamento farmacologico, contro un rischio assoluto del 10% identificato dai medici. Inoltre i pazienti ritenevano efficace un farmaco che consentisse una riduzione del rischio relativo del 50%. Date queste premesse, i pazienti in Nuova Zelanda considererebbero l'opportunità di un trattamento per l'osteoporosi solo quando la riduzione assoluta del rischio di frattura risultasse pari al 25%.

Lo studio internazionale GLOW ha confrontato l'autopercezione del rischio fratturativo con il rischio reale in più di 60.000 donne in post-menopausa in 10 paesi in Europa, Nord America e Australia³¹². I risultati principali sono stati:

- Tra le donne con una diagnosi di osteopenia o osteoporosi, solo il 25% e il 43%, rispettivamente, pensava che il proprio rischio fosse aumentato.
- Tra le donne il cui rischio reale era aumentato sulla base della presenza di uno qualsiasi di sette fattori di rischio per frattura, la proporzione di donne che riconosceva l'incremento del proprio rischio andava dal 19% per le fumatrici al 39% per coloro che stavano assumendo glucocorticoidi.
- Solo il 33% di coloro che avevano almeno 2 fattori di rischio si percepivano a più alto rischio.

Questi studi illustrano la base di conoscenze correlata alla consapevolezza del rischio di frattura tra gli anziani. Le scoperte di alcuni studi sono in conflitto con quelle di altri. Lacune conoscitive sono evidenti all'interno di alcuni gruppi ma non di altri. Sono necessari sforzi per migliorare la consapevolezza al fine di fornire chiari messaggi basati sull'evidenza. Campagne per la consapevolezza di malattia come '2Million2Many' della NBHA negli Stati Uniti forniscono un esempio innovativo di implementazione di questo approccio¹³⁶. I messaggi chiave per '2Million2Many' sono molto semplici e incisivi:

- Ogni anno ci sono 2 milioni di fratture ossee che non derivano da incidenti (negli Stati Uniti).
- Sono i segni dell'osteoporosi in persone cinquantenni.
- Ma solo 2 su 10 ricevono una semplice valutazione nel follow-up.
- Insieme possiamo spezzare l'osteoporosi prima che l'osteoporosi spezzi noi. Ma dobbiamo parlarne a voce alta. Ricorda: Se si rompe un osso, fai accertamenti.

A seguito della campagna '2Million2Many' nel 2012, NBHA e NOF hanno lanciato nel 2013 un'iniziativa molto importante per l'implementazione dei FLS¹³⁷ e nel 2014 il Qualified Clinical Data Registry si è focalizzato sui risultati nell'osteoporosi e nella cura postfratturativa⁸⁶. Nel 2015 il National Committee on Quality Assurance (NCQA) ha pubblicato un report sulla gestione sanitaria dell'osteoporosi postfratturativa nelle donne per il periodo compreso tra il 2007 e il 2014³¹³. Queste iniziative nel loro complesso hanno portato a un significativo miglioramento nella gestione sanitaria postfrattura negli Stati Uniti.

Occorrerebbe un focus iniziale da parte delle campagne per la malattia per guidare la consapevolezza in tutto il mondo che una frattura conduce ad un'altra. Se tutte le persone di età pari o superiore ai 50 anni fosse a conoscenza del fatto che una prima frattura da fragilità aumenta in maniera significativa il rischio di andare incontro a una seconda e poi a successive fratture, la metà delle persone destinate a subire fratture femorali in futuro potrebbe diventare consapevole di quel rischio e attivarsi prontamente per abbassarlo.



GAP 7: CONSAPEVOLEZZA PUBBLICA DEI BENEFICI VERSUS I RISCHI DEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

Numerosi trial clinici randomizzati e review sistematiche della Cochrane Collaboration hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti per l'osteoporosi. Tuttavia nell'ultimo decennio l'utilizzo di questi farmaci nei soggetti ad alto rischio di frattura ha risentito in maniera significativa dei report correlati ai rari effetti avversi, tra cui l'osteonecrosi della mandibola, la fibrillazione atriale e le fratture femorali atipiche. L'importanza di un vigilante monitoraggio della comparsa di effetti avversi non può essere sopravvalutata. Occorre dire che i benefici delle terapie antiosteoporotiche per la prevenzione delle fratture da fragilità in soggetti ad alto rischio superano in maniera significativa i danni potenzialmente attribuibili a questi farmaci.

L'osteonecrosi mandibolare è stata osservata prevalentemente nei pazienti che assumono alte dosi di bisfosfonati per il trattamento delle metastasi ossee piuttosto che per l'osteoporosi. È molto rara nel contesto della terapia per l'osteoporosi. Infatti studiosi svedesi hanno stimato che uno studio dentistico svedese medio (con 1.234 pazienti) incontrerebbe un paziente osteoporotico con un'osteonecrosi mandibolare di nuova comparsa correlata all'assunzione di bisfosfonati per via orale ogni 62 anni³¹⁴. Nel 2015 una Task Force internazionale ha calcolato che l'incidenza dell'osteonecrosi mandibolare nella popolazione osteoporotica era pari allo 0,001% - 0,01%, quindi solo limitatamente più alta dell'incidenza osservata nella popolazione generale che risulta <0,001%³¹⁵.

Per quanto riguarda la fibrillazione atriale, è stato osservato un aumento del rischio rispetto al placebo per le infusioni di acido zoledronico nel trial HORIZON-PFT (1,3% vs. 0,5%, $p < 0,001$)²⁴. Comunque, una metanalisi di 26 trials clinici randomizzati sui bisfosfonati per via orale non ha riportato alcun aumento del rischio di fibrillazione atriale³¹⁶.

Anche la comparsa di fratture femorali atipiche è stata oggetto di un importante dibattito sui media. Valutazioni attuali suggeriscono che si verifichino tra 3 e 50 casi di fratture atipiche ogni 100.000 persone all'anno nei pazienti che assumono

'I pazienti a rischio di fratture osteoporotiche non dovrebbero essere scoraggiati dall'iniziare il trattamento con bisfosfonati, perché i trial clinici hanno documentato che questi farmaci possono ridurre in maniera sostanziale l'incidenza di fratture femorali tipiche. L'aumentato rischio di fratture atipiche dovrebbe essere preso in considerazione quando l'assunzione dei bisfosfonati venga proseguita per oltre 5 anni.'

bisfosfonati^{317, 318}. I ricercatori del Kaiser Permanente negli Stati Uniti hanno analizzato un'ampia popolazione di pazienti che assumevano bisfosfonati per studiare la relazione tra la durata della terapia e il rischio di fratture femorali atipiche³¹⁷. I tassi di incidenza aggiustati per età di una frattura femorale atipica

erano pari a 1,78 persone su 100.000 l'anno (95% intervallo di confidenza [CI], 1,5-2,0) con tempo di esposizione da 0,1 a 1,9 anni e aumentavano a 113,1 per 100.000 persone l'anno (95% CI, 69,3-156,8) con tempo di esposizione da 8 a 9,9 anni. Gli autori concludevano che l'incidenza di fratture femorali atipiche aumenta all'aumentare della durata di assunzione dei bisfosfonati, ma questo rischio sarebbe controbalanciato dai comprovati benefici in termini di riduzione del rischio fratturativo.

Nel 2016 l'impatto dei comunicati correlati alla sicurezza da parte della Food and Drug Administration (FDA) americana sull'uso dei bisfosfonati dopo una frattura femorale è stata oggetto di un breve report³¹⁹. È stato analizzato un ampio campione di pazienti con fratture femorali assicurati dalla United HealthCare. Nel complesso la proporzione di pazienti fratturati di femore trattati con bisfosfonati dopo la frattura femorale è andata incontro a una diminuzione dal 15% nel 2004 al 3% nell'ultimo trimestre del 2013. Dopo il comunicato della FDA del 2007 relativo alla fibrillazione atriale, è stata osservata una riduzione significativa nella prescrizione dei bisfosfonati, la quale è proseguita dopo il comunicato della FDA del 2010 sulle fratture atipiche. Gli autori del report concludevano che, data l'importanza clinica della prevenzione secondaria di fratture femorali, questi risultati evidenziano la necessità di soppesare i benefici versus i rischi dei bisfosfonati e di migliorare la comunicazione delle informazioni sulla sicurezza dei farmaci sia con i clinici che con i pazienti.

Questo è il nocciolo della questione e dimostra il fallimento della capacità di contrastare il servizio di informazioni avverso sui rari effetti collaterali dei trattamenti per l'osteoporosi attraverso le piattaforme multimediali. Il calcolo rischio/beneficio per le terapie dell'osteoporosi nei soggetti che sono ad alto rischio di fratture da fragilità, incluse le fratture femorali che inducono cambiamenti significativi della vita quotidiana e quelle pericolose per la vita, favorisce significativamente il trattamento³²⁰⁻³²³. Clinici e pazienti hanno bisogno di essere capaci di discutere e valutare in maniera oggettiva il calcolo rischio/beneficio per la situazione individuale di ciascun paziente quando vengano prese decisioni terapeutiche in collaborazione. Avere un accesso rapido a strumenti di calcolo del rischio assoluto di frattura come il FRAX® può rendere tali discussioni molto più su misura – e significative – per ogni singolo paziente. Questo richiede che tutti coloro che sono coinvolti nella cura dei pazienti osteoporotici garantiscano una comunicazione chiara e equilibrata su tali questioni, sia con i singoli pazienti sia in maniera più ampia quando se ne presenti l'opportunità.



GAP 8: ACCESSO E RIMBORSI PER LA VALUTAZIONE E IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

Nel corso del decennio IOF ha organizzato una serie di audit in varie regioni in tutto il mondo^{10, 324-329} che hanno valutato l'epidemiologia, i costi e gli oneri dell'osteoporosi nelle diverse aree del pianeta, includendo anche una panoramica su accesso e rimborsi per il trattamento. A seguire viene fornito un riassunto per ciascuna regione del mondo. Per quanto riguarda la situazione attuale nel Nord America sono state fornite sintesi da Osteoporosis Canada e da National Osteoporosis Foundation per gli Stati Uniti.

Asia-Pacifico

Il più recente audit regionale per l'area Asia-Pacifico della IOF è stato pubblicato nel 2013³²⁴. L'audit ha messo in evidenza che i rimborsi variavano enormemente all'interno di questa area, dallo zero al 100% per i farmaci più comunemente prescritti. C'erano inoltre differenze tra assicurazioni pubbliche e private, con offerte di rimborsi solo parziali o applicazione di criteri restrittivi, come ad esempio l'età o la storia di precedenti fratture.

Anche l'accesso alla valutazione della BMD può avere un impatto significativo sull'accesso al trattamento dell'osteoporosi. A questo proposito, l'audit ha evidenziato che molti paesi avevano risorse gravemente insufficienti relativamente ai DXA scanner. Inoltre, la valutazione della BMD non viene completamente rimborsata in molti paesi, il che rappresenta un'altra barriera per l'accesso alle terapie.

Europa dell'Est e Asia Centrale

L'audit regionale dell'Europa dell'Est e dell'Asia Centrale della IOF è stato pubblicato nel 2010³²⁵. All'interno di questa area, la disponibilità e l'accesso ai trattamenti per l'osteoporosi era estremamente limitato. Nella Federazione Russa, mentre il trattamento era gratuito per i soggetti con osteoporosi severa, la calcitonina di salmone era l'unica terapia disponibile.

Nella maggior parte dei paesi, l'accesso alla valutazione della BMD era possibile solo nelle principali città, tuttavia, in circa un terzo dei paesi, più del 40% della popolazione vive in aree rurali. Inoltre, nei paesi senza rimborso, la maggior parte della popolazione non può permettersi gli esami densitometrici DXA.

Unione Europea

Nel 2013 la IOF e la European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) hanno realizzato un audit globale degli stati allora membri dell'Unione Europea^{10, 326, 327}. Mentre la maggior parte dei trattamenti venivano rimborsati nella maggior parte dei paesi, il rimborso completo veniva fornito solo in 7 stati membri. Nei rimanenti paesi, il livello di rimborso variava dallo zero a Malta fino al 100% per alcune terapie selezionate in Lussemburgo e Spagna.

Come mostrato nella *Figura 7*, l'accesso alla valutazione della BMD variava notevolmente attraverso il continente. L'indagine ha mostrato che circa la metà dei paesi nell'Unione Europea disponeva del

numero raccomandato di DXA scanner per servire adeguatamente le varie popolazioni. Tuttavia, dato che non erano disponibili informazioni sullo specifico utilizzo di questi scanner (ad es. per la prestazione dei servizi clinici routinari o per scopi di ricerca) o sui livelli di personale nelle unità DXA, è possibile che la maggioranza dei paesi non avesse accessi adeguati alla valutazione della BMD per poter implementare le linee guida cliniche nazionali sull'osteoporosi.

America Latina

L'audit regionale dell'America Latina della IOF è stato pubblicato nel 2012³²⁸. I bisfosfonati erano ampiamente disponibili all'interno di questa area con una considerevole variabilità delle politiche di rimborso. Erano disponibili anche altre terapie per l'osteoporosi, come i modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMs), gli analoghi dell'ormone paratiroideo (PTH), la terapia ormonale sostitutiva (HRT) e il ranelato di stronzio, ma l'accesso era spesso limitato.

L'accesso alla valutazione della BMD era limitato alle aree urbane all'interno della regione con stime di disponibilità comprese tra 1 e 10 dispositivi per 1 milione di abitanti.

Medio Oriente e Africa

L'audit regionale di Medio Oriente e Africa della IOF è stato pubblicato nel 2011³²⁹. La situazione documentata in questa regione del mondo era molto eterogenea. Alcuni paesi avevano una politica di rimborso molto buona per gli strumenti diagnostici e le terapie, mentre in altri paesi non c'era assolutamente alcun rimborso disponibile e i pazienti dovevano pagare per tutti i test diagnostici e terapie.

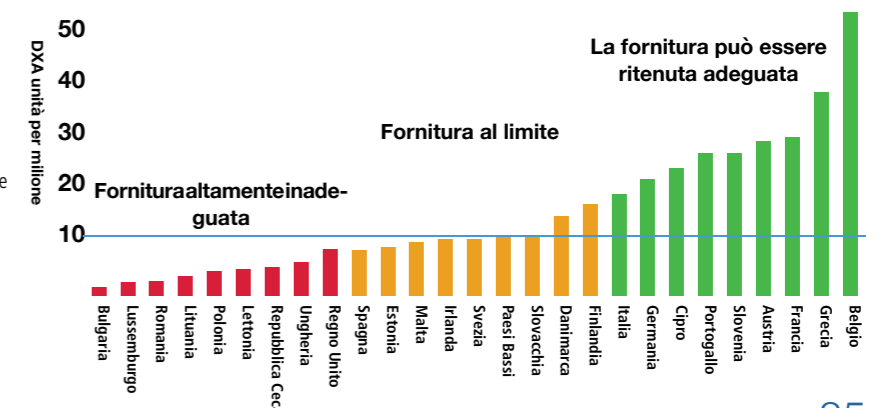
Nord America

In Canada non esiste un sistema sanitario nazionale unico. L'assistenza sanitaria è sotto la giurisdizione indipendente di ciascuna delle 10 province e dei 3 territori. È previsto rimborso per molti dei bisfosfonati orali in tutte le province canadesi per gli anziani che hanno l'indicazione per questo tipo di trattamento. Tuttavia, la copertura per gli altri farmaci per l'osteoporosi quali il denosumab e l'acido zoledronico è piuttosto variabile a seconda della provincia/territorio.

Negli Stati Uniti il rimborso per le terapie varia molto a seconda del piano sanitario di ciascun paziente. La riforma dell'assistenza sanitaria sta evolvendo dai servizi a pagamento verso il supporto del miglioramento della qualità, della prevenzione e del coordinamento delle cure con incentivi finanziari (o ammende) per incoraggiare i professionisti sanitari e i sistemi sanitari a migliorare e riferire in merito ai risultati dei pazienti. Ci sono alcune misure di qualità specifiche per l'osteoporosi e le cure post-frattura ma la performance relativa a queste misure rimane bassa in confronto ad altre principali malattie croniche. Oltretutto, un forte calo dei rimborsi per gli esami DXA eseguiti in ambito ambulatoriale ha portato a un calo nel numero di fornitori e a oltre 1 milione di esami DXA in meno eseguiti.

Figura 7. Accessi ai DXA scanner nell'Unione Europea nel 2010³²⁶

n.b. unità DXA per milione della popolazione generale nel 2010 basati sulle vendite della DXA nell'Unione Europea fornite dai produttori. La linea orizzontale indica il requisito minimo del servizio³³⁰. Adattata da Arch Osteoporosis (2013) 18:144 Kanis JA et al. Con il permesso della Springer.





GAP 9: PRIORITÀ DELLA PREVENZIONE DELLA FRATTURA DA FRAGILITÀ NELLA POLITICA NAZIONALE

Gli audit regionali della IOF danno informazioni complete sul livello di priorità fornito alla prevenzione delle fratture da fragilità dai governi di tutto il mondo^{10, 324-329}.

Asia-Pacifico

Nell'audit regionale Asia-Pacifico della IOF del 2013³²⁴, solo i governi di 4 paesi dei 16 rappresentati nell'audit avevano designato l'osteoporosi come una priorità di salute nazionale: Australia (2002), Taipei Cinese (2005), Singapore (2009) e Cina (2011). Dal 2013 progressi significativi sono stati fatti anche in Nuova Zelanda¹¹².

Europa dell'Est e Asia Centrale

Nell'audit regionale dell'Europa dell'Est e dell'Asia Centrale della IOF del 2010³²⁵, dei 21 paesi presentati, solo due (la Repubblica Bielorussa e la Bulgaria) consideravano l'osteoporosi come una priorità di salute.

Unione Europea

Come illustrato nel IOF-EFPIA EU27 Audit 2013^{10, 326, 327}, la maggior parte degli stati membri (18/27) non riconoscevano l'osteoporosi o le malattie muscoloscheletriche come una priorità di salute nazionale (national health priority, NHP). Degli stati membri che avevano sviluppato un NHP, l'attenzione principale era su nutrizione (6 paesi), prevenzione delle cadute (4 paesi), esercizio (4 paesi) e implementazione dei FLS (2 paesi).

America Latina

L'audit regionale dell'America Latina della IOF 2012³²⁸ ha mostrato che l'osteoporosi era un NHP in soli 3 dei 14 dell'audit: Brasile, Cuba e Messico. Sebbene linee guida sull'osteoporosi fossero disponibili in 9 dei 14 paesi, esse erano approvate a livello governativo solo in Bolivia e Cuba.

Medio Oriente e Africa

L'audit regionale di Medio Oriente e Africa della IOF 2011³²⁹ ha scoperto che l'osteoporosi era considerata una priorità di salute in soli 3 dei 17 paesi inclusi nell'audit: Iran, Iraq e Giordania. Linee guida sull'osteoporosi erano approvate dai rispettivi governi in Egitto, Libano e Africa del Sud, mentre erano ancora in attesa di approvazione in Iran e Iraq.

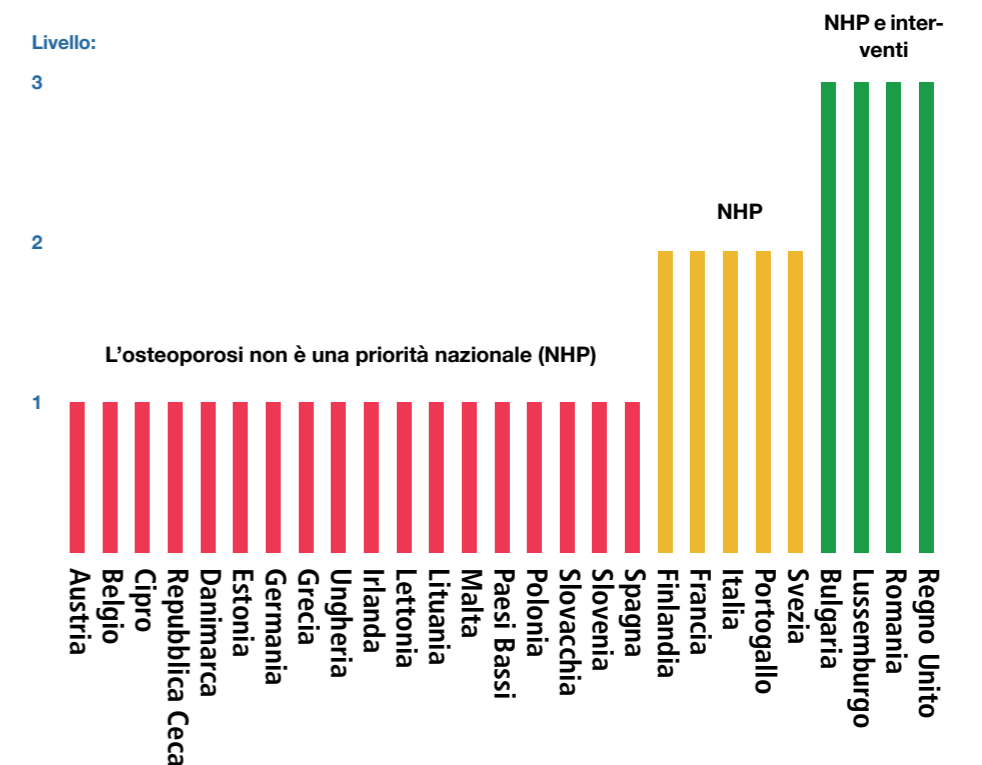
Nord America

L'assistenza sanitaria in Canada è sotto la giurisdizione indipendente di ciascuna delle 10 province e dei 3 territori. Pertanto non c'è una politica di nazionale di governo sull'osteoporosi o sulla prevenzione di frattura. Comunque Osteoporosis Canada (OC) sta attivamente promuovendo come priorità l'implementazione di FLS efficaci. OC lancerà presto un FLS Registry per mostrare al meeting FLS canadese tutti gli 8 Elementi Essenziali per i Fracture Liaison Services³³¹.

Negli Stati Uniti, nonostante un report di riferimento da parte del Surgeon General nel 2004³ e le specifiche raccomandazioni da parte di società scientifiche nazionali cardine^{132,133,134} volti a rendere prioritaria e a migliorare l'osteoporosi e la prevenzione di frattura, l'implementazione è stata scarsa. Molti pazienti non ricevono le informazioni necessarie sulla prevenzione e non stanno ricevendo una valutazione appropriata per diagnosticare l'osteoporosi o stabilire il rischio di osteoporosi. Ancora più importante, la maggioranza dei pazienti con fratture osteoporotiche non sta ricevendo una diagnosi di osteoporosi né alcuna delle terapie efficaci approvate dalla Food and Drug Administration (FDA).

Figura 8. Priorità di salute nazionale per osteoporosi o malattie muscoloscheletriche nell'Unione Europea nel 2013³²⁶.

Adattata da Arch Osteoporos (2013) 18:144 Kanis JA et al. con il permesso di Springer





GAP 10: L'IMPATTO DELL'OSTEOPOROSI NEL MONDO IN VIA DI SVILUPPO

Il mondo in via di sviluppo è destinato a sopportare il maggior peso della crescita dell'osteoporosi, visto che la popolazione mondiale invecchia rapidamente durante la prima metà di questo secolo. Pertanto, è assurdo che esistano così pochi dati sui tassi di frattura in molti paesi in via di sviluppo. Gli audit regionali dell'IOF forniscono preziosi approfondimenti in questo senso^{324, 325, 328, 329}

Asia-Pacifico

C'è un bisogno urgente a livello nazionale di quantificare in maniera accurata la prevalenza di osteoporosi e fratture in molti paesi di questa regione del mondo. L'India diventerà il paese più popoloso del mondo nelle prossime decadi e l'aspettativa di vita degli indiani è destinata ad aumentare considerevolmente³²⁴. Nel 2013 uno studio sull'incidenza delle fratture femorali nel distretto di Rohtak dell'India del Nord ha mostrato che, tra i soggetti di età uguale o superiore a 50 anni, l'incidenza grezza era pari a 159 su 100.000 nelle donne e 105 su 100.000 negli uomini¹². L'applicazione di questi tassi al United Nations Population Projection for India per il 2015¹³ suggerisce che il numero delle fratture femorali nel 2015 era di 121.000 e 185.000 casi, rispettivamente per uomini e donne. Gli sforzi da parte della Indian Society for Bone and Mineral Research (ISBMR) per condurre studi multicentrici su larga scala sull'incidenza delle fratture femorali forniranno una solida epidemiologia sulle fratture a scopo informativo per lo sviluppo di politiche. L'Audit Regionale Asia-Pacifico dell'IOF del 2013 ha anche riportato una scarsità di dati sulle fratture per Malesia, Pakistan, Sri Lanka, Thailandia e Vietnam³²⁴.

Europa dell'Est e Asia Centrale

Nel 2010 l'audit regionale dell'Europa dell'Est e dell'Asia Centrale della IOF dichiarava³²⁵: "L'insufficiente riconoscimento dell'osteoporosi da parte dei governi e dei professionisti sanitari in questa area del mondo è principalmente dovuto alla mancanza di dati epidemiologici ed economici solidi sui costi e l'impatto della patologia."

Nel 2012 il lavoro fatto per informare circa lo sviluppo di un modello FRAX® per la Federazione Russa ha fornito stime di incidenza di frattura per la Russia¹⁶. Ci si aspetta che il numero totale di fratture femorali avvenute nel 2010 (112.000) salga a 159.000 nel 2035. Ci si attende anche che il numero stimato di fratture maggiori aumenti da 590.000 a 730.000 durante lo stesso intervallo di tempo. Gli studiosi hanno sottolineato che queste stime erano basate su estrapolazioni di ampie informazioni sulle fratture raccolte a Yaroslavl e Pervouralsk per l'intera popolazione della Federazione Russa. In Russia

e in altri paesi di questa area dovrebbero essere condotti studi epidemiologici multicentrici su larga scala per fornire informazioni utili lo sviluppo di politiche sanitarie.

America Latina

L'audit regionale dell'America Latina della IOF ha sottolineato un grande mancanza di dati sull'incidenza di fratture in questa regione del mondo nel 2012³²⁸. Solo 8 dei 14 paesi nell'audit avevano pubblicato dati sull'incidenza di fratture femorali e molti studi erano vecchi e non basati sulla popolazione. Inoltre, virtualmente non c'erano dati disponibili sullo stato delle fratture vertebrali per 8 dei 14 paesi valutati.

Nel 2015 il lavoro svolto per informare circa lo sviluppo di un modello FRAX® ha fornito stime sull'incidenza di fratture femorali in Brasile¹⁷. Per il 2015 erano state stimate 80.640 fratture femorali, di cui 23.422 in uomini e 57.218 in donne. Nel 2040 è atteso un aumento del numero di fratture femorali fino a 55.844 negli uomini e 141.925 nelle donne, un incremento del 238 e 248%, rispettivamente.

Medio Oriente e Africa

L'audit regionale di Medio Oriente e Africa della IOF ha evidenziato una grande mancanza di dati sull'incidenza di fratture in questa parte del mondo nel 2011³²⁹. Solo 6 dei 17 paesi dell'audit avevano pubblicato dati sull'incidenza di fratture femorali. Inoltre i tassi di prevalenza per le fratture vertebrali erano disponibili per soli 3 paesi.

Bibliografia

1. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*. Dec 2001;29(6):517-522.
2. Office of the Surgeon General. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. In: US Department of Health and Human Services, ed. Washington; 2004.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. Oct 19 2012.
4. Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. *Osteoporos Int*. Jul 2004;15(7):567-574.
5. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora JE. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol*. May 1990;45(3):M101-107.
6. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med*. Aug 18 1997;103(2A):12S-17S; discussion 17S-19S.
7. Autier P, Haentjens P, Bontin J, et al. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(5):373-380.
8. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. Mar 2000;48(3):283-288.
9. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. Oct 28 2002;162(19):2217-2222.
10. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden : A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. Dec 2013;8(1-2):136.
11. Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, Chen M, Palmer AJ. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050. *Osteoporos Int*. Jul 2015;26(7):1929-1937.
12. Dhanwal DK, Siwach R, Dixit V, Mithal A, Jameson K, Cooper C. Incidence of hip fracture in Rohtak district, North India. *Arch Osteoporos*. 2013;8:135.
13. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Population Prospects: The 2015 Revision, DVD Edition*. New York 2015.
14. Stevens JA, Rudd RA. The impact of decreasing U.S. hip fracture rates on future hip fracture estimates. *Osteoporos Int*. Oct 2013;24(10):2725-2728.
15. Orimo H, Yaegashi Y, Hosoi T, et al. Hip fracture incidence in Japan: Estimates of new patients in 2012 and 25-year trends. *Osteoporos Int*. Jan 5 2016.
16. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. Dec 2012;7(1-2):67-73.
17. Zerbin CA, Szejnfeld VL, Abergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2015;10:224.
18. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. Mar 2007;22(3):465-475.
19. Blume SW, Curtis JR. Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare population. *Osteoporos Int*. Jun 2011;22(6):1835-1844.
20. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD001155.
21. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD003376.
22. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD004523.
23. Albergaria BH, Gomes Silva BN, Atallah AN, Fernandes Moça Trevisani V. Intravenous zoledronate for postmenopausal osteoporosis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(1):1-8.
24. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. May 3 2007;356(18):1809-1822.
25. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. Nov 1 2007;357(18):1799-1809.
26. Bennett TG, Le Marshall K, Khan F, Wark JD, Brand C. Denosumab for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(8):1-10.
27. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. Aug 20 2009;361(8):756-765.
28. Palacios S, Kalouche-Khalil L, Rizzoli R, et al. Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*. Dec 2015;18(6):805-812.
29. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. Aug 18 1999;282(7):637-645.
30. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. May 10 2001;344(19):1434-1441.
31. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. Jan 29 2004;350(5):459-468.
32. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2005;90(5):2816-2822.
33. Seeman E, DeVogelaer JP, Lorenc RS, et al. Strontium ranelate: the first anti-osteoporotic agent to reduce the risk of vertebral fracture in patients with lumbar osteopenia. Paper presented at: IOF World Congress on Osteoporosis, 2004; Rio de Janeiro, Brazil.
34. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess*. Feb 2007;11(4):1-134.
35. Akesson K, Mitchell PJ. *Capture the Fracture: A global campaign to break the fragility fracture cycle*. Nyon,: International Osteoporosis Foundation; 2012.
36. International Osteoporosis Foundation. Capture the Fracture® Programme website. <http://www.capture-the-fracture.org/>. Accessed 4 March 2016.
37. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop Relat Res*. Jul-Aug 1980(150):163-171.
38. Port L, Center J, Briffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J. Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. *Osteoporos Int*. Sep 2003;14(9):780-784.
39. McLellan A, Reid D, Forbes K, et al. *Effectiveness of Strategies for the Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures in Scotland (CEPS 99/03)*: NHS Quality Improvement Scotland; 2004.
40. Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop Relat Res*. Aug 2007;461:226-230.
41. Wang O, Hu Y, Gong S, et al. A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China. *Osteoporos Int*. Nov 2015;26(11):2631-2640.
42. Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, Ito Y, Nakano T, Watanabe Y. The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture. *Calcif Tissue Int*. Jan 2012;90(1):14-21.
43. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al. Incidence of osteoporotic fractures in Sado, Japan in 2010. *J Bone Miner Metab*. Mar 2014;32(2):200-205.
44. Baba T, Hagino H, Nonomiya H, et al. Inadequate management for secondary fracture prevention in patients with distal radius fracture by trauma surgeons. *Osteoporos Int*. Jul 2015;26(7):1959-1963.
45. Kim SH, Ko YB, Lee YK, et al. National utilization of calcium supplements in patients with osteoporotic hip fracture in Korea. *J Bone Metab*. Nov 2013;20(2):99-103.
46. Kim SR, Park YG, Kang SY, Nam KW, Park YG, Ha YC. Undertreatment of osteoporosis following hip fractures in jeju cohort study. *J Bone Metab*. Nov 2014;21(4):263-268.
47. Kim SC, Kim MS, Sanfelix-Gimeno G, et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a cross-national study. *Am J Med*. May 2015;128(5):519-526 e511.
48. Anghthong C, Rodjanawijitkul S, Smart S, Anghthong W. Prevalence of bone mineral density testing and osteoporosis management following low- and high-energy fractures. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2013;47(5):318-322.
49. Gosch M, Druml T, Nicholas JA, et al. Fragility non-hip fracture patients are at risk. *Arch Orthop Trauma Surg*. Jan 2015;135(1):69-77.
50. Brozek W, Reichardt B, Zwerina J, Dimai HP, Klaushofer K, Zwettler E. Antiresorptive therapy and risk of mortality and refracture in osteoporosis-related hip fracture: a nationwide study. *Osteoporos Int*. Jan 2016;27(1):387-396.
51. Erny F, Auvinet A, Chu Miow Lin D, et al. Management of osteoporosis in women after forearm fracture: data from a French health insurance database. *Joint Bone Spine*. Jan 2015;82(1):52-55.
52. Viprey M, Caillet P, Canat G, et al. Low Osteoporosis Treatment Initiation Rate in Women after Distal Forearm or Proximal Humerus Fracture: A Healthcare Database Nested Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143842.
53. Haasters F, Prall WC, Himmler M, Polzer H, Schieker M, Mutschler W. [Prevalence and management of osteoporosis in trauma surgery. Implementation of national guidelines during inpatient fracture treatment]. *Unfallchirurg*. Feb 2015;118(2):138-145.
54. Parri S, Cianferotti L, Marcucci G, et al. The T.A.R.Ge.T. project: a regional program to reduce hip fracture in elderly patients. Main results of retrospective phase. *Clin Cases Miner Bone Metab*. Jan-Apr 2015;12(1):34-42.
55. Beraldi R, Masi L, Parri S, Partescano R, Brandi ML. The role of the orthopaedic surgeon in the prevention of refracture in patients treated surgically for fragility hip and vertebral fracture. *Clin Cases Miner Bone Metab*. Jan 2014;11(1):31-35.
56. Degli Esposti L, Sinigaglia L, Rossini M, et al. Adherence to therapeutic and diagnostic recommendations in patients with femur fracture and at risk of re-fracture or death: results of an analysis of administrative databases. *Reumatismo*. 2012;64(1):18-26.
57. National Office of Clinical Audit. Irish Hip Fracture Database (IHFD). <https://www.noca.ie/audits>. Accessed 7 March 2016.
58. Irish Medical Times. An undiagnosed and untreated condition. *Irish Medical Times* [<http://www.imt.ie/clinical/2013/10/an-undiagnosed-and-untreated-condition.html>]. Accessed 8 March 2016.
59. Hoff M, Skurtveit S, Meyer HE, et al. Use of anti-osteoporotic drugs in central Norway after a forearm fracture. *Arch Osteoporos*. 2015;10:235.
60. Devold HM, Sogaard AJ, Tverdal A, Falch JA, Furu K, Meyer HE. Hip fracture and other predictors of anti-osteoporosis drug use in Norway. *Osteoporos Int*. Apr 2013;24(4):1225-1233.
61. Jonsson E, Eriksson D, Akesson K, et al. Swedish osteoporosis care. *Arch Osteoporos*. 2015;10:222.
62. Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, et al. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int*. Nov 2013;24(11):2765-2773.
63. All Wales Osteoporosis Advisory Group. *All Wales Audit of Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures 2012*. Aberystwyth 2012.
64. Bryson DJ, Nichols JS, Ford AJ, Williams SC. The incidence of vitamin D deficiency amongst patients with a femoral neck fracture: are current bone protection guidelines sufficient? *Acta Orthop Belg*. Aug 2013;79(4):470-473.
65. Mettyas T, Carpenter C. Secondary prevention of osteoporosis in non-neck of femur fragility fractures: is it value for money? A retrospective, prospective and cross-sectional cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2013;8:44.
66. Elvey MH, Pugh H, Schaller G, Dhotar G, Patel B, Oddy

- MJ. Failure in the application of fragility fracture prevention guidelines. *Ann R Coll Surg Engl*. Jul 2014;96(5):381-385.
67. Klop C, Gibson-Smith D, Elders PJ, et al. Anti-osteoporosis drug prescribing after hip fracture in the UK: 2000-2010. *Osteoporos Int*. Jul 2015;26(7):1919-1928.
68. Royal College of Physicians. Fracture Liaison Service Database (FLS-DB). <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/fracture-liaison-service-database-fls-db>. Accessed 7 March 2016.
69. National Osteoporosis Society. The Falls and Fractures Alliance. <https://www.nos.org.uk/about-us/public-affairs/falls-and-fractures-alliance>. Accessed 7 March 2016.
70. Sadat-Ali M, Al-Omran A, Al-Bakr W, Azam MQ, Tantawy A, Al-Othman A. Established Osteoporosis and Gaps in the Management: Review from a Teaching hospital. *Ann Med Health Sci Res*. Mar 2014;4(2):198-201.
71. Leslie WD, Brennan SL, Prior HJ, Lix LM, Metge C, Elias B. The post-fracture care gap among Canadian First Nations peoples: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int*. Mar 2012;23(3):929-936.
72. Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, et al. A population-based analysis of the post-fracture care gap 1996-2008: the situation is not improving. *Osteoporos Int*. May 2012;23(5):1623-1629.
73. Osteoporosis Canada. *Make the FIRST break the LAST with Fracture Liaison Services* 2013.
74. Osteoporosis Canada. *Quality Standards for Fracture Liaison Services in Canada*. Toronto: Osteoporosis Canada; 2014.
75. Guggina P, Flahive J, Hooven FH, et al. Characteristics associated with anti-osteoporosis medication use: data from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) USA cohort. *Bone*. Dec 2012;51(6):975-980.
76. Shepherd AJ, Cass AR, Ray LA, Tan A, Wilkinson GS. Treatment for older men with fractures. *Osteoporos Int*. Mar 2012;23(3):1041-1051.
77. Liu SK, Munson JC, Bell JE, et al. Quality of osteoporosis care of older Medicare recipients with fragility fractures: 2006 to 2010. *J Am Geriatr Soc*. Nov 2013;61(11):1855-1862.
78. Antonelli M, Einstadter D, Magrey M. Screening and Treatment of Osteoporosis After Hip Fracture: Comparison of Sex and Race. *J Clin Densitom*. Mar 20 2014.
79. Balasubramanian A, Tosi LL, Lane JM, Dirschl DR, Ho PR, O'Malley CD. Declining rates of osteoporosis management following fragility fractures in the u.s., 2000 through 2009. *J Bone Joint Surg Am*. Apr 2 2014;96(7):e52.
80. Dirschl DR. Shame on us! Men need osteoporosis care, too! Commentary on an article by Carl M. Harper, MD, et al.: "Distal radial fractures in older men. A missed opportunity?". *J Bone Joint Surg Am*. Nov 5 2014;96(21):e186.
81. Harper CM, Fitzpatrick SK, Zurakowski D, Rozental TD. Distal radial fractures in older men. A missed opportunity? *J Bone Joint Surg Am*. Nov 5 2014;96(21):1820-1827.
82. National Committee for Quality Assurance. *The State of Health Care Quality Report 2014*. Washington D.C. 2014.
83. Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis Medication Use after Hip Fracture in U.S. Patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res*. Feb 18 2014.
84. Wilk A, Sajjan S, Modi A, Fan CP, Mavros P. Post-fracture pharmacotherapy for women with osteoporotic fracture: analysis of a managed care population in the USA. *Osteoporos Int*. Aug 12 2014.
85. Lee DB, Lowden MR, Patmintra V, Stevenson K. National Bone Health Alliance: an innovative public-private partnership improving America's bone health. *Curr Osteoporos Rep*. Dec 2013;11(4):348-353.
86. National Osteoporosis Foundation, National Bone Health Alliance, CECity. The NOF and NBHA Qualified Clinical Data Quality Improvement Registry (QCDR). <https://www.medconcert.com/content/medconcert/FractureQIR/>. Accessed 9 March 2016.
87. Mears SC, Kates SL. A Guide to Improving the Care of Patients with Fragility Fractures, Edition 2. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. Jun 2015;6(2):58-120.
88. Scarvell JM, Van Twest MS, Stanton SF, Burski G, Smith PN. Prevalence of undisclosed osteoporosis in patients with minimal trauma fractures: a prospective cohort study. *Phys Sportsmed*. May 2013;41(2):38-43.
89. Tulk C, Lane P, Gilbey A, et al. Improving osteoporosis management following minimal trauma fracture in a regional setting: The Coffs Fracture Card Project. *Aust J Rural Health*. Dec 2013;21(6):343-349.
90. Watts JJ, Abimanyi-Ochom J, Sanders KM. *Osteoporosis costing all Australians A new burden of disease analysis – 2012 to 2022*. Glebe, NSW: Osteoporosis Australia; 2013.
91. Mitchell PJ, Ganda K, Seibel MJ. *Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Position Paper on Secondary Fracture Prevention Programs*. In press 2015.
92. Health Quality and Safety Commission. Atlas of healthcare variation: Falls. <http://www.hqsc.govt.nz/our-programmes/health-quality-evaluation/projects/atlas-of-healthcare-variation/falls/>. Accessed 2 April 2015.
93. Osteoporosis New Zealand. *Bone Care 2020: A systematic approach to hip fracture care and prevention for New Zealand*. Wellington 2012.
94. British Orthopaedic Association, British Geriatrics Society. *The care of patients with fragility fracture* 2007.
95. Australian and New Zealand Hip Fracture Registry (ANZHFR) Steering Group. *Australian and New Zealand Guideline for Hip Fracture Care: Improving Outcomes in Hip Fracture Management of Adults*. Sydney: Australian and New Zealand Hip Fracture Registry Steering Group; 2014.
96. Kates SL, Mears SC, Sieber F, et al. A Guide to Improving the Care of Patients with Fragility Fractures. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*. 2011;2(1):5-37.
97. Department of Health. Falls and fractures: Effective interventions in health and social care. In: Department of Health, ed; 2009.
98. New South Wales Agency for Clinical Innovation Musculoskeletal Network. NSW Model of Care for Osteoporotic Refracture Prevention. Chatswood, NSW; 2011.
99. National Osteoporosis Foundation. *The Surgeon General's Report: 10 years later*. Washington DC 2014.
100. Mitchell PJ, Cooper C, Dawson-Hughes B, Gordon CM, Rizzoli R. Life-course approach to nutrition. *Osteoporos Int*. Dec 2015;26(12):2723-2742.
101. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. *Preventing Falls and Harm From Falls in Older People: Best Practice Guidelines for Australian Hospitals* 2009.
102. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. *Preventing Falls and Harm From Falls in Older People: Best Practice Guidelines for Australian Residential Aged Care Facilities* 2009.
103. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. *Preventing Falls and Harm From Falls in Older People: Best Practice Guidelines for Australian Community Care* 2009.
104. Royal Australian College of General Practitioners, National Health and Medical Research Council. *Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men*. Melbourne 2010.
105. New South Wales Agency for Clinical Innovation. *The Orthogeriatric Model of Care: Summary of Evidence* 2010. North Ryde 2010.
106. Statewide Orthopaedic Clinical Network and Rehabilitation Clinical Network. Models of Care for Orthopaedic Rehabilitation - Fragility Fractures General Orthopaedic Trauma and Arthroplasty. In: Government of South Australia, SA Health, eds. Adelaide; 2011.
107. Government of Western Australia. Orthogeriatric Model of Care. In: Department of Health Aged Care Network, ed. Perth; 2008.
108. Government of Western Australia. Falls Prevention Model of Care for the Older Person in Western Australia. In: Department of Health Falls Prevention Health Network, ed. Perth; 2008.
109. Government of Western Australia. Osteoporosis Model of Care. In: Department of Health Musculoskeletal Diabetes & Endocrine Falls Prevention and Aged Care Health Networks (WA), ed. Perth; 2011.
110. Seibel MJ. First National Forum on Secondary Fracture Prevention; 20 November 2015, 2015; Rydges Hotel, Sydney Airport, Sydney, NSW.
111. Australian and New Zealand Bone and Mineral Society. Secondary Fracture Prevention Program Initiative. <http://www.fragilityfracture.org.au/>. Accessed 21 March 2016.
112. Mitchell PJ, Cornish J, Milsom S, et al. BoneCare 2020: A systematic approach to hip fracture care and prevention for New Zealand. *3rd Fragility Fracture Network Congress* 2014. Madrid, Spain.; 2014.
113. Osteoporosis New Zealand. *Fracture Liaison Services Resource Pack*. Wellington: Osteoporosis New Zealand; 2014.
114. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, Health Quality & Safety Commission. *Draft Hip Fracture Care Clinical Care Standard*. Canberra 2015.
115. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. Nov 23 2010;182(17):1864-1873.
116. Suzuki A. [Osteoporosis liaison service]. *Nihon Rinsho*. Oct 2015;73(10):1765-1769.
117. Chandran M, Tan MZ, Cheen M, Tan SB, Leong M, Lau TC. Secondary prevention of osteoporotic fractures--an "OPTIMAL" model of care from Singapore. *Osteoporos Int*. Nov 2013;24(11):2809-2817.
118. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: NICE Technology Appraisal Guidance* 204. 2010.
119. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 161 (amended)*. 2011.
120. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Hip fracture: The management of hip fracture in adults. NICE Clinical Guideline 124*. 2011.
121. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. NICE clinical guideline 146*. London 2012.
122. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Quality standard for hip fracture care. NICE Quality Standard 16*. London, England. 2012.
123. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Falls: assessment and prevention of falls in older people. NICE clinical guideline 161*. London 2013.
124. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*. Aug 2013;75(4):392-396.
125. Royal College of Physicians. *National Hip Fracture Database (NHFD) annual report 2015*. London 2015.
126. Department of Health. Fracture prevention services: an economic evaluation.; 2009.
127. BMA, NHS Employers, NHS England. *2015/16 General Medical Services (GMS) contract Quality and Outcomes Framework (QOF): Guidance for GMS contract 2015/16*. London 2015.
128. Chamberlain M, Pugh H. Improving inpatient care with the introduction of a hip fracture pathway. *BMJ Qual Improv Rep*. 2015;4(1).
129. British Orthopaedic Association. *BOAST 1 (version 2): Hip fracture*. London 2012.
130. British Orthopaedic Association, National Osteoporosis Society. *BOAST 9: Fracture Liaison Services*. London 2014.
131. Gittoes N, McLellan AR, Cooper A, et al. *Effective Secondary Prevention of Fragility Fractures: Clinical Standards for Fracture Liaison Services*. Camerton: National Osteoporosis Society; 2015.
132. National Osteoporosis Society. Fracture Liaison Service Implementation Toolkit. <https://www.nos.org.uk/health-professionals/fracture-liaison-service/implementation-toolkit>. Accessed 8 March 2016.
133. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun 2012;97(6):1802-1822.
134. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. Oct 2014;25(10):2359-2381.
135. National Coalition for Osteoporosis and Other Bone Diseases. *National Action Plan on Bone Health: Recommendations from the Summit for a National Plan on Bone Health*. Washington DC 2008.
136. National Bone Health Alliance. 2Million2Many. <http://www.2million2many.org/>. Accessed 8 March 2016.
137. National Bone Health Alliance. Fracture Prevention CENTRAL. <http://www.nbha.org/fpc>. Accessed 8 March 2016.
138. National Quality Forum. NQF-Endorsed Measures for Endocrine Conditions Final Report. http://www.qualityforum.org/Publications/2015/11/NQF-Endorsed_Measures_for_Endocrine_Conditions_Final_Report.aspx. Accessed 8 March 2016.
139. National Osteoporosis Foundation. Fracture Liaison Service Pathway Certificate Program. <http://nof.org/ISO-FLS/fls-program>. Accessed 8 March 2016.
140. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign

to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int*. Aug 2013;24(8):2135-2152.

141. Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, et al. Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture(R) Best Practice Framework tool. *Osteoporos Int*. Nov 2015;26(11):2573-2578.

142. International Osteoporosis Foundation. Map of best practice. <http://www.capture-the-fracture.org/map-of-best-practice>. Accessed 8 March 2014.

143. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. Oct 2014;6(5):185-202.

144. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends Endocrinol Metab*. Apr 2014;25(4):197-211.

145. Albaum JM, Youn S, Levesque LE, Gershon AS, Cadarette SM. Osteoporosis management among chronic glucocorticoid users: a systematic review. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2014;21(3):e486-504.

146. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. Oct 2007;18(10):1319-1328.

147. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. Jun 2004;19(6):893-899.

148. Rintelen B, Bobacz K, Hofle G, et al. [Prophylaxis and therapy of the glucocorticoid-induced osteoporosis - a review of recent guidelines]. *Wien Klin Wochenschr*. Nov 2011;123(21-22):633-644.

149. Sambrook PN, Diamond T, Ferris L, et al. Corticosteroid induced osteoporosis. Guidelines for treatment. *Aust Fam Physician*. Aug 2001;30(8):793-796.

150. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. Jan 2006;17(1):8-19.

151. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. Aug 2012;52(4):580-593.

152. Briot K, Cortet B, Roux C, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine*. Dec 2014;81(6):493-501.

153. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab*. Jul 2014;32(4):337-350.

154. Geusens PP, de Nijs RN, Lems WF, et al. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis*. Mar 2004;63(3):324-325.

155. Sosa Henriquez M, Diaz Curiel M, Diez Perez A, et al. [Guide for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Spanish Society of Internal Medicine]. *Rev Clin Esp*. Jan 2008;208(1):33-45.

156. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Nov 2010;62(11):1515-1526.

157. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. Dec 2013;72(12):1905-1913.

158. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. Sep 2012;23(9):2257-2276.

159. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*. Jan 2002;61(1):32-36.

160. Buckley LM, Marquez M, Feezor R, Ruffin DM, Benson LL. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: results of a patient survey. *Arthritis Rheum*. Aug 1999;42(8):1736-1739.

161. Hougardy DM, Peterson GM, Bleasel MD, Randall CT. Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy? *J Clin Pharm Ther*. Jun 2000;25(3):227-234.

162. Naunton M, Peterson GM, Jones G, Griffin GM, Bleasel MD. Multifaceted educational program increases prescribing of preventive medication for corticosteroid induced osteoporosis. *J Rheumatol*. Mar 2004;31(3):550-556.

163. Newman ED, Matzko CK, Olinginski TP, et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): a novel, comprehensive, and highly successful care program with improved outcomes at 1 year. *Osteoporos Int*. 2006;17(9):1428-1434.

164. Stangelberger A, Waldert M, Djavan B. Prostate cancer in elderly men. *Rev Urol*. Spring 2008;10(2):111-119.

165. Damji AN, Bies K, Alibhai SM, Jones JM. Bone health management in men undergoing ADT: examining enablers and barriers to care. *Osteoporos Int*. Mar 2015;26(3):951-959.

166. Lassemillante AC, Doi SA, Hooper JD, Prins JB, Wright OR. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine*. Apr 2014;45(3):370-381.

167. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 2002;87(8):3656-3661.

168. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. Nov 1 2005;23(31):7897-7903.

169. Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C, Bolton D, Joon DL, Zajac JD. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust*. Mar 21 2011;194(6):301-306.

170. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. Nov 2007;18(11):1439-1450.

171. Duncan GG, Corbett T, Lukka H, Warde P, Pickles T. GU radiation oncologists consensus on bone loss from androgen deprivation. *Can J Urol*. Feb 2006;13(1):2962-2966.

172. National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 175: Prostate cancer: diagnosis and management*. London 2014.

173. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw*. Aug 2013;11 Suppl 3:S1-50; quiz S51.

174. Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol*. Mar 20 2015;33(9):1078-1085.

175. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, Group EGW. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. Sep 2014;25 Suppl 3:iii124-137.

176. Panju AH, Breunis H, Cheung AM, et al. Management of decreased bone mineral density in men starting androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*. Mar 2009;103(6):753-757.

177. Van Tongeren LS, Duncan GG, Kendler DL, Pai H. Implementation of osteoporosis screening guidelines in prostate cancer patients on androgen ablation. *J Clin Densitom*. Jul-Sep 2009;12(3):287-291.

178. Al-Shamsi HO, Lau AN, Malik K, et al. The current practice of screening, prevention, and treatment of androgen-deprivation-therapy induced osteoporosis in patients with prostate cancer. *J Oncol*. 2012;2012:958596.

179. Pradhan MR, Mandhani A, Chipde SS, Srivastava A, Singh M, Kapoor R. Bone densitometric assessment and management of fracture risk in Indian men of prostate cancer on androgen deprivation therapy: Does practice pattern match the guidelines? *Indian J Urol*. Oct 2012;28(4):399-404.

180. Yee EF, White RE, Murata GH, Handanos C, Hoffman RM. Osteoporosis management in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy. *J Gen Intern Med*. Sep 2007;22(9):1305-1310.

181. Dhanapal V, Reeves DJ. Bone health management in prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. *J Oncol Pharm Pract*. Mar 2012;18(1):84-90.

182. Morgans AK, Smith MR, O'Malley AJ, Keating NL. Bone density testing among prostate cancer survivors treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer*. Feb 15 2013;119(4):863-870.

183. Suarez-Almazor ME, Peddi P, Luo R, Nguyen HT, Elting LS. Low rates of bone mineral density measurement in Medicare beneficiaries with prostate cancer initiating androgen deprivation therapy. *Support Care Cancer*. Feb 2014;22(2):537-544.

184. Zhumkhawala AA, Gleason JM, Cheetham TC, et al. Osteoporosis management program decreases incidence of hip fracture in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Urology*. May 2013;81(5):1010-1015.

185. McGuire A, Brown JA, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2015;7(2):908-929.

186. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. Jan 20 2010;28(3):509-518.

187. Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, et al. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int*. Nov 2012;23(11):2567-2576.

188. Chen Z, Maricic M, Bassford TL, et al. Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med*. Mar 14 2005;165(5):552-558.

189. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. Dec 2010;11(12):1135-1141.

190. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*. Feb 10 2007;25(5):486-492.

191. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. Apr 10 2013;31(11):1398-1404.

192. Xiu B-H, Consensus Expert Group For Prevention D, Treatment Of Bone L, Osteoporosis In Postmenopausal Breast Cancer Patients After Aromatase Inhibitor T. [Expert group consensus: prevention, diagnosis and treatment of bone loss and osteoporosis in postmenopausal breast cancer patients after aromatase inhibitor therapy]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. Nov 2013;35(11):876-879.

193. Dachverband Osteologie. *DVO guideline 2009 for prevention, diagnosis and therapy of osteoporosis in adults* 2014.

194. Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. Mar 11 2016.

195. Juozaityte E, Aleknavicius E, Janciauskiene R, et al. Guidelines for diagnostics and treatment of aromatase inhibitor-induced bone loss in women with breast cancer: a consensus of Lithuanian medical oncologists, radiation oncologists, endocrinologists, and family medicine physicians. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(4):197-203.

196. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev*. 2008;34 Suppl 1:S3-18.

197. Dolan AL, Mohammed M, Thakur K. Novel way to implement bone assessment guidelines to identify and manage patients receiving aromatase inhibitors using FITOS software. *Osteoporos Int*. 2007;18(Suppl 3):S282-S283. Abstract P242A.

198. Tham YL, Sexton K, Weiss HL, Elledge RM, Friedman LC, Kramer RM. The adherence to practice guidelines in the assessment of bone health in women with chemotherapy-induced menopause. *J Support Oncol*. Jun 2006;4(6):295-298, 304.

199. Gibson K, O'Bryant CL. Screening and management of osteoporosis in breast cancer patients on aromatase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. Sep 2008;14(3):139-145.

200. Spangler L, Yu O, Loggers E, Boudreau DM. Bone mineral density screening among women with a history of breast cancer treated with aromatase inhibitors. *J Womens Health (Larchmt)*. Feb 2013;22(2):132-140.

201. Giusti F, Ottanelli S, Masi L, Amedei A, Brandi ML, Falchetti A. Construction of a database for the evaluation and the clinical management of patients with breast cancer treated with antiestrogens and/or aromatase inhibitors. *Clin Cases Miner Bone Metab*. Jan 2011;8(1):37-50.

202. National Osteoporosis Foundation. Diseases and Conditions that May Cause Bone Loss. <http://nof.org/articles/5>. Accessed 14 March 2016.

203. World Health Organization. Chronic respiratory diseases: Burden of COPD. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>. Accessed 14 March 2016.

- 204.** Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* Oct 15 2002;156(8):738-746.
- 205.** Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* Jul 2009;34(1):209-218.
- 206.** Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis.* Jan 1990;141(1):68-71.
- 207.** Regan EA, Radcliff TA, Henderson WG, et al. Improving hip fractures outcomes for COPD patients. *COPD.* Feb 2013;10(1):11-19.
- 208.** Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimated systemic component. *Respir Med.* Aug 2009;103(8):1143-1151.
- 209.** Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, Spruit MA, Wouters EF. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* Mar 2011;26(3):561-568.
- 210.** Romme EA, Geusens P, Lems WF, et al. Fracture prevention in COPD patients; a clinical 5-step approach. *Respir Res.* 2015;16:32.
- 211.** Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* Dec 2006;131(6):1981-2002.
- 212.** World IBD Day. Inflammatory Bowel Disease: World IBD Day - 19 May. <http://worldibd.org/>. Accessed 15 March 2016.
- 213.** Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol.* Jan 28 2008;14(4):498-505.
- 214.** Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2000(232):43-47.
- 215.** Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, et al. Bones and Crohn's: risk factors associated with low bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* May 2004;10(3):220-228.
- 216.** West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* Aug 2003;125(2):429-436.
- 217.** Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* Nov 21 2000;133(10):795-799.
- 218.** Kirchgatterer A, Wenzl HH, Aschl G, et al. Examination, prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: recommendations and reality. *Acta Med Austriaca.* 2002;29(4):120-123.
- 219.** Etzel JP, Larson MF, Anawalt BD, Collins J, Dornitz JA. Assessment and management of low bone density in inflammatory bowel disease and performance of professional society guidelines. *Inflamm Bowel Dis.* Oct 2011;17(10):2122-2129.
- 220.** Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, Rios LP, McAssey K, Armstrong D. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can J Gastroenterol.* Nov 2012;26(11):819-829.
- 221.** Pfeilschifter J. [Diagnosing osteoporosis: what is new in the 2014 DVO guideline?]. *Dtsch Med Wochenschr.* Nov 2015;140(22):1667-1671.
- 222.** British Society of Gastroenterology. *Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease* 2007.
- 223.** American Gastroenterological Association (AGA) Committee on Osteoporosis in Gastrointestinal Disease. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* Mar 2003;124(3):791-794.
- 224.** Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* Mar 2003;124(3):795-841.
- 225.** Bernstein CN, Katz S. *Guidelines for osteoporosis and inflammatory bowel disease. A guide to diagnosis and management for the gastroenterologist (monograph).* American College of Gastroenterology; 2003.
- 226.** Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* Sep 25 2010;376(9746):1094-1108.
- 227.** Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* Dec 15 2012;380(9859):2095-2128.
- 228.** Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* Dec 2004;63(12):1576-1580.
- 229.** van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Oct 2006;54(10):3104-3112.
- 230.** Broy SB, Tanner SB, Members FRDC. Official Positions for FRAX(R) clinical regarding rheumatoid arthritis from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(R). *J Clin Densitom.* Jul-Sep 2011;14(3):184-189.
- 231.** Caplan L, Hines AE, Williams E, et al. An observational study of glucocorticoid-induced osteoporosis prophylaxis in a national cohort of male veterans with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* Jan 2011;22(1):305-315.
- 232.** Watt J, Thompson A, Le Riche N, Pope J. There is still a care gap in osteoporosis management for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* Jul 2014;81(4):347-351.
- 233.** Roussy JP, Bessette L, Bernatsky S, Rahme E, Lachaine J. Rates of non-vertebral osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis and postfracture osteoporosis care in a period of evolving clinical practice guidelines. *Calcif Tissue Int.* Jul 2014;95(1):8-18.
- 234.** Hamalainen H, Kautiainen H, Pohjolainen T, Virta L, Jarvenpaa S, Puolakka K. Use of osteoporosis drugs in patients with recent-onset rheumatoid arthritis in Finland. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2011;29(5):835-838.
- 235.** Heberlein I, Demary W, Bloching H, et al. [Diagnosis and treatment of osteoporosis and rheumatoid arthritis in accordance with German guidelines. Results of a survey of patients, primary care physicians and rheumatologists]. *Z Rheumatol.* Sep 2011;70(7):592-601.
- 236.** Gamez-Nava JI, Zavaleta-Muniz SA, Vazquez-Villegas ML, et al. Prescription for antiresorptive therapy in Mexican patients with rheumatoid arthritis: is it time to reevaluate the strategies for osteoporosis prevention? *Rheumatol Int.* Jan 2013;33(1):145-150.
- 237.** Lee JH, Sung YK, Choi CB, et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):98.
- 238.** Solomon DH, Katz JN, Cabral D, Patrick AR, Bukowski JF, Coblyn JS. Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: Evidence for improvement. *Arthritis Rheum.* Dec 15 2006;55(6):873-877.
- 239.** Ledwich LJ, Clarke K. Screening and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritis patients in an urban multispecialty practice. *J Clin Rheumatol.* Mar 2009;15(2):61-64.
- 240.** Pereira IA, Mota LM, Cruz BA, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* Aug 2012;52(4):474-495.
- 241.** Hodkinson B, Van Duuren E, Pettipher C, Kalla A, South African R, Arthritis A. South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: an algorithm for the standard of care in 2013. *S Afr Med J.* Aug 2013;103(8 Pt 2):576-585.
- 242.** Loza E, Lajas C, Andreu JL, et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* Mar 2015;35(3):445-458.
- 243.** Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR, Baltimore Longitudinal Study of A. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2001;86(2):724-731.
- 244.** Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med.* Aug 12 2013;173(15):1465-1466.
- 245.** Seftel AD, Kathrins M, Niederberger C. Critical Update of the 2010 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for Male Hypogonadism: A Systematic Analysis. *Mayo Clin Proc.* Aug 2015;90(8):1104-1115.
- 246.** Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest.* Jan 2015;38(1):103-112.
- 247.** Alzheimer's Disease International. *Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013-2050.* London, UK 2013.
- 248.** Wimo A, Prince M. *World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia.* London, UK: Alzheimer's Disease International; 2010.
- 249.** Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. *PLoS One.* 2009;4(5):e5521.
- 250.** Baker NL, Cook MN, Arrighi HM, Bullock R. Hip fracture risk and subsequent mortality among Alzheimer's disease patients in the United Kingdom, 1988-2007. *Age Ageing.* Jan 2011;40(1):49-54.
- 251.** Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Rochon PA. Prevalence of Dementia and Cognitive Impairment Among Older Adults With Hip Fractures. *Journal of the American Medical Directors Association.* Mar 7 2011.
- 252.** NHS National Services Scotland. *Scottish Hip Fracture Audit Rehabilitation Report 2007.* 2007.
- 253.** Mitchell PJ, Bateman K. *Dementia, falls and fractures: Integrated approaches to improve quality and reduce costs.* Camberley, UK 2012.
- 254.** Knopp-Sihota JA, Cummings GG, Newburn-Cook CV, Homik J, Voaklander D. Dementia diagnosis and osteoporosis treatment propensity: a population-based nested case-control study. *Geriatr Gerontol Int.* Jan 2014;14(1):121-129.
- 255.** Tiihonen M, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. Incidence and Duration of Cumulative Bisphosphonate Use among Community-Dwelling Persons with or without Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* Mar 1 2016.
- 256.** Gleason LJ, Menzies IB, Mendelson DA, Kates SL, Friedman SM. Diagnosis and treatment of osteoporosis in high-risk patients prior to hip fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* Jun 2012;3(2):79-83.
- 257.** International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Seventh Edition.* Brussels, Belgium 2015.
- 258.** Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* Jun 2000;17(6):478-480.
- 259.** Boyle JP, Engelgau MM, Thompson TJ, et al. Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* Jan 1 1999;149(1):55-63.
- 260.** Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care.* Nov 2005;28(11):2613-2619.
- 261.** Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med.* Sep 2015;32(9):1119-1120.
- 262.** Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* Aug 10 2007;130(3):456-469.
- 263.** Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr 1 2008;105(13):5266-5270.
- 264.** Booth SL, Centi A, Smith SR, Gundberg C. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? *Nat Rev Endocrinol.* Jan 2013;9(1):43-55.
- 265.** Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes - a meta-analysis. *Osteoporos Int.* Apr 2007;18(4):427-444.
- 266.** Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* Sep 1 2007;166(5):495-505.
- 267.** Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* May 2012;27(5):319-332.
- 268.** Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Feb 2016;4(2):159-173.
- 269.** Sosa Henriquez M, Saavedra Santana P, grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Espanola de Medicina I. [Prevalence of vertebral fractures in hip fracture patients]. *Rev Clin Esp.* Oct 2007;207(9):464-468.

- 270.** Imai N, Endo N, Hoshino T, Suda K, Miyasaka D, Ito T. Mortality after hip fracture with vertebral compression fracture is poor. *J Bone Miner Metab.* Dec 14 2014.
- 271.** Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res.* Apr 2005;20(4):557-563.
- 272.** Mitchell PJ, Dolan L, Sahota O, et al. *Breaking Point Report 2015.* London: Breaking Point Editorial Board; 2015.
- 273.** Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med.* May 15 1998;128(10):793-800.
- 274.** Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QALIEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;10(2):150-160.
- 275.** Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am.* Feb 2001;27(1):255-262.
- 276.** Robbins J, Hirsch C, Whitmer R, Cauley J, Harris T. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc.* Jun 2001;49(6):732-736.
- 277.** Lyles KW. Osteoporosis and depression: shedding more light upon a complex relationship. *J Am Geriatr Soc.* Jun 2001;49(6):827-828.
- 278.** Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ, 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int.* Dec 2001;12(12):1042-1049.
- 279.** Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 1999;9(6):508-515.
- 280.** Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* Apr 22 2002;3:11.
- 281.** Abimanyi-Ochom J, Watts JJ, Borgstrom F, et al. Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AUSICUROS). *Osteoporos Int.* Jun 2015;26(6):1781-1790.
- 282.** Tarride JE, Burke N, Leslie WD, et al. Loss of health related quality of life following low-trauma fractures in the elderly. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):84.
- 283.** Roux C, Wyman A, Hooven FH, et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int.* Dec 2012;23(12):2863-2871.
- 284.** Shepstone L, Fordham R, Lenaghan E, et al. A pragmatic randomised controlled trial of the effectiveness and cost-effectiveness of screening older women for the prevention of fractures: rationale, design and methods for the SCOOP study. *Osteoporos Int.* Oct 2012;23(10):2507-2515.
- 285.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 160 (amended).* 2011.
- 286.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance 87.* 2005.
- 287.** Dell R, Greene D, Schelkun SR, Williams K. Osteoporosis disease management: the role of the orthopaedic surgeon. *J Bone Joint Surg Am.* Nov 2008;90 Suppl 4:188-194.
- 288.** Olinginski TP, Maloney-Saxon G, Matzko CK, et al. High-risk osteoporosis clinic (HiROC): improving osteoporosis and postfracture care with an organized, programmatic approach. *Osteoporos Int.* Feb 2015;26(2):801-810.
- 289.** Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens.* Nov 2006;19(11):1190-1196.
- 290.** De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* Oct 2014;78(4):684-698.
- 291.** Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int.* Jun 2007;18(6):711-719.
- 292.** Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgstrom F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med.* Feb 2009;122(2 Suppl):S3-13.
- 293.** Hilgsmann M, Salas M, Hughes DA, et al. Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. *Osteoporos Int.* Dec 2013;24(12):2907-2918.
- 294.** Cooper A, Drake J, Brankin E, Investigators P. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract.* Aug 2006;60(8):896-905.
- 295.** Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* Jan 2012;23(1):317-326.
- 296.** Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int.* Jun 2011;22(6):1725-1735.
- 297.** Hill DA, Cacciatore M, Lamvu GM. Electronic prescribing influence on calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2010;202(3):236 e231-235.
- 298.** Montori VM, Shah ND, Pencille LJ, et al. Use of a decision aid to improve treatment decisions in osteoporosis: the osteoporosis choice randomized trial. *Am J Med.* Jun 2011;124(6):549-556.
- 299.** Nielsen D, Ryg J, Nielsen W, Knold B, Nissen N, Brixen K. Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: a two-year randomized controlled trial. *Patient Educ Couns.* Nov 2010;81(2):155-160.
- 300.** Shu AD, Stedman MR, Polinski JM, et al. Adherence to osteoporosis medications after patient and physician brief education: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Manag Care.* Jul 2009;15(7):417-424.
- 301.** Solomon DH, Iversen MD, Avorn J, et al. Osteoporosis telephonic intervention to improve medication regimen adherence: a large, pragmatic, randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* Mar 26 2012;172(6):477-483.
- 302.** Yuksel N, Majumdar SR, Biggs C, Tsuyuki RT. Community pharmacist-initiated screening program for osteoporosis: randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* Mar 2010;21(3):391-398.
- 303.** Boudou L, Gerbay B, Chopin F, Ollagnier E, Collet P, Thomas T. Management of osteoporosis in fracture liaison service associated with long-term adherence to treatment. *Osteoporos Int.* Jul 2011;22(7):2099-2106.
- 304.** Eekman DA, van Helden SH, Huisman AM, et al. Optimizing fracture prevention: the fracture liaison service, an observational study. *Osteoporos Int.* Feb 2014;25(2):701-709.
- 305.** Ganda K, Schaffer A, Pearson S, Seibel MJ. Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: a randomised controlled trial of specialist vs. non-specialist management. *Osteoporos Int.* Apr 2014;25(4):1345-1355.
- 306.** Dehamchia-Rehailia N, Ursu D, Henry-Desailly I, Fardellone P, Paccou J. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Amiens University Hospital's fracture liaison service between January 2010 and December 2011. *Osteoporos Int.* Oct 2014;25(10):2409-2416.
- 307.** Chandran M, Cheen M, Ying H, Lau TC, Tan M. Dropping the Ball and Falling Off the Care Wagon. Factors Correlating With Nonadherence to Secondary Fracture Prevention Programs. *J Clin Densitom.* Jan 2016;19(1):117-124.
- 308.** Feldstein AC, Schneider J, Smith DH, et al. Harnessing stakeholder perspectives to improve the care of osteoporosis after a fracture. *Osteoporos Int.* Nov 2008;19(11):1527-1540.
- 309.** Giangregorio L, Thabane L, Cranney A, et al. Osteoporosis knowledge among individuals with recent fragility fracture. *Orthop Nurs.* Mar-Apr 2010;29(2):99-107.
- 310.** Berry SD, Misra D, Hannan MT, Kiel DP. Low acceptance of treatment in the elderly for the secondary prevention of osteoporotic fracture in the acute rehabilitation setting. *Aging Clin Exp Res.* Jun 2010;22(3):231-237.
- 311.** Douglas F, Petrie KJ, Cundy T, Horne A, Gamble G, Grey A. Differing perceptions of intervention thresholds for fracture risk: a survey of patients and doctors. *Osteoporos Int.* Aug 2012;23(8):2135-2140.
- 312.** Siris ES, Gehlbach S, Adachi JD, et al. Failure to perceive increased risk of fracture in women 55 years and older: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int.* Jan 2011;22(1):27-35.
- 313.** National Committee for Quality Assurance. *The State of Health Care Quality 2015.* Washington D.C. 2015.
- 314.** Ulmner M, Jarnbring F, Topping O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg.* Jan 2014;72(1):76-82.
- 315.** Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* Jan 2015;30(1):3-23.
- 316.** Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122646.
- 317.** Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* Dec 2012;27(12):2544-2550.
- 318.** Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* Aug 2013;28(8):1729-1737.
- 319.** Kim SC, Kim DH, Mogun H, et al. Impact of the US Food and Drug Administration's Safety-Related Announcements on the Use of Bisphosphonates after Hip Fracture. *J Bone Miner Res.* Mar 11 2016.
- 320.** Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* May 13 2010;362(19):1761-1771.
- 321.** Abrahamsen B. Older women who use bisphosphonate for longer than 5 years may have increased odds of a subtrochanteric or femoral shaft fracture, but absolute risk is low. *Evid Based Med.* Dec 2011;16(6):168-169.
- 322.** Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* Jan 21 2016;374(3):254-262.
- 323.** Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, Abrahamsen B. Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *J Cell Biochem.* Jan 2016;117(1):20-28.
- 324.** International Osteoporosis Foundation. *The Asia-Pacific Regional Audit: Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in 2013.* Nyon, Switzerland 2013.
- 325.** International Osteoporosis Foundation. *The Eastern European & Central Asian Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010* 2011.
- 326.** Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* Dec 2013;8(1-2):144.
- 327.** Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* Dec 2013;8(1-2):137.
- 328.** International Osteoporosis Foundation. *The Latin America Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012.* Nyon, Switzerland 2012.
- 329.** International Osteoporosis Foundation. *The Middle East & Africa Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011* 2011.
- 330.** Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int.* Mar 2005;16(3):229-238.
- 331.** Osteoporosis Canada. Essential Elements of Fracture Liaison Services (FLS). <http://www.osteoporosis.ca/fls/wp-content/uploads/Osteoporosis-Canada-Essential-Elements-of-an-FLS.pdf>. Accessed 6 May 2016.
- Tutti i riferimenti bibliografici inclusi nel rapporto sono disponibili al seguente link:
www.worldosteoporosisday/2016-report/references

CHIAMATA ALL'AZIONE

I dieci gap descritti in questo report, con le loro soluzioni, forniscono un nuovo modello globale per affrontare l'imminente catastrofico impatto sulla popolazione e sull'economia mondiali causato dalle fratture da fragilità.

A livello nazionale, politici, organizzazioni di professionisti sanitari e società nazionali dell'osteoporosi possono usare questo modello per identificare i gap locali nel fornire una miglior pratica per le popolazioni di cui essi hanno cura. Dove attualmente assenti, lo sviluppo di strategie nazionali per colmare questi gap può essere supportato dai numerosi esempi internazionali di linee guida cliniche e iniziative per il miglioramento della qualità evidenziate in questo report. Si sottolinea che questo documento non è fine a se stesso, ma è da vedere come una chiamata all'azione. Le soluzioni a molti dei problemi affrontati sono state identificate e, almeno in parte, rese operative, tuttavia non ancora a un livello sufficiente a contrastare lo tsunami di fratture in arrivo.

Con le parole di Leonardo da Vinci, "Conoscere non è abbastanza. Dobbiamo applicare. Volere non è abbastanza. Dobbiamo fare."
Il tempo per la gestione ottimale della salute dell'osso è ora.

Per l'Italia il progetto è sostenuto da In collaborazione con



AUTORI **Nicholas C Harvey** MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK
Eugene V McCloskey Sheffield Director of the MRC ARUK Centre for Integrated Research in Musculoskeletal Ageing, Metabolic Bone Centre, Northern General Hospital, Sheffield, UK

TESTI **Paul Mitchell** Synthesis Medical Limited and University of Notre Dame, Australia

REVISIONE **Cyrus Cooper** MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, UK

EDITOR **Laura Misteli** IOF, **Catherine Laverty** IOF, **Judy Stenmark** IOF

DESIGN **Cristiano Bucek** IOF

Traduzione in italiano: Gemma Marcucci

©2016 International Osteoporosis Foundation

Giornata Mondiale dell'Osteoporosi 20 Ottobre



International Osteoporosis Foundation
rue Juste-Olivier, 9 •
CH-1260 Nyon - Switzerland
T +41 22 994 01 00 F +41 22 994 01 01
info@iofbonehealth.org
www.iofbonehealth.org

La Giornata Mondiale dell'Osteoporosi 2016 è supportata da questi sponsor globali

