Sistema Nazionale per le Linee Guida

Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle Fratture da Fragilità

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 18 ottobre 2021

La presente LG è stata sviluppata dalla Università di Milano-Bicocca
in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Presentazione

Le linee guida (LG) rappresentano uno strumento utile per l'elaborazione delle conoscenze da trasferire nella pratica clinica quotidiana, in cui un panel multidisciplinare di esperti/stakeholders formula le raccomandazioni di buona pratica, utili a garantire assistenza e cura al paziente di migliore qualità e appropriatezza. Ad oggi, le LG nel campo delle Fratture da Fragilità (FF) scarseggiano, con un forte impatto sia sulla salute che sulla sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Così, questo strumento è finalizzato al sostegno dei professionisti sanitari ed all'implementazione di nuovi interventi, per la diagnosi e per la prevenzione delle FF, da parte delle Regioni e delle Aziende Sanitarie.

La presente LG è stata sviluppata in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), previa condivisione con le Società scientifiche ed Enti clinici:

- FIRMO - Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie
- SIOMMMS - Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello scheletro
- SIOT - Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia
- SIE - Società Italiana di Endocrinologia
- SIMFER - Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa
- SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
- SIR - Società Italiana di Reumatologia
- FNOPI - Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche

La metodologia utilizzata è quella del Sistema Nazionale Linee Guida-ISS, basata sulla sintesi della miglior evidenza disponibile in letteratura, sulla sua valutazione e sull'interpretazione dei risultati da parte di esperti. Questa LG è stata sviluppata usando come riferimento metodologico il "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" elaborato dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (SNLG ISS, 2019).

È stato privilegiato il lavoro a distanza tramite conferenze telefoniche e utilizzo di strumenti di cloud storage per la condivisione dei documenti.

Gruppo di Sviluppo della LG

GRUPPO DI LAVORO

NOME	AFFILIAZIONE
Altis Omnia Pharma Service	
Coalizione FRAME Fratture da Fragilità	
Giovanni Adami	*Esponente di SIOMMMS - Società Italiana di Osteoporosi del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro*
Rosaria Alvaro	*Professore Ordinario di Scienze Infermieristiche - Università degli Studi di Roma Tor Vergata*
Annalisa Biffi	*Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*
Riccardo Bogini	*Medico di Medicina generale presso USL Umbria*
Maria Luisa Brandi	*Professore Ordinario di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo presso l'Università di Firenze, Responsabile del Centro Regionale di Riferimento su Tumori Endocrini Ereditari, Direttore Unità Operativa di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo presso L'Azienda Ospedaliera - Universitaria di Careggi a Firenze; FIRMO Fondazione Italiana Ricerca Malattie Ossee*
Achille Patrizio Caputi	*Emeritus Professor of Pharmacology; University of Messina*
Luisella Cianferotti	*Professore Associato di Endocrinologia, Università degli Studi di Firenze; esponente di FIRMO Fondazione Italiana Ricerca Malattie Ossee*
Giovanni Corrao	*Professore Ordinario di Statistica Medica, Direttore del Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*
Bruno Frediani	*Professore Ordinario di Reumatologia; Direttore della Scuola di Specializzazione in Reumatologia-Università di Siena; Direttore UOC Reumatologia; Direttore Dipartimento Assistenziale di Scienze Mediche*
Davide Gatti	*Professore associato di Reumatologia presso l'Università di Verona, Presidente del Comitato scientifico dell'Associazione Italiana Osteogenesi Imperfetta (ASITOI), Segretario Generale e Coordinatore Commissione Linea Guida SIOMMMS - Società Italiana di Osteoporosi del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro*
Stefano Gonnelli	*Professore Ordinario di Medicina Interna e Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università di Siena*
Giovanni Iolascon	*Full Professor of Physical and Rehabilitation Medicine, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"*
Andrea Lenzi	*Professore Ordinario di Endocrinologia Università degli Studi di Roma La Sapienza; SIE – Società italiana di Endocrinologia*
Melania Leogrande	*Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*

Salvatore Leone	*AMICI Onlus, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino*
Silvia Migliaccio	*esponente di SIE – Società italiana di Endocrinologia; Professore Associato, Università di Roma Foro Italico*
Raffaella Michieli	*segretario Nazionale SIMG – Società italiana di medicina generale e delle cure primarie*
Tiziana Nicoletti	*Responsabile Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici e rari di Cittadinanzattiva (CnAMC)*
Marco Paoletta	*esponente SIMFER - Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa*
Annalisa Pennini	*Referente presso FNOPI Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche per il progetto Fratture da Fragilità*
Eleonora Piccirilli	*Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università degli studi di Roma Tor Vergata*
Marco Polcari	*Presidente di Altis Omnia Pharma Service*
Gloria Porcu	*Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*
Raffaella Ronco	*Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*
Maurizio Rossini	*Professore Ordinario di Reumatologia; Presidente SIOMMMS, Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro, Delegato e Coordinatore Gruppo di Studio per l'Osteoporosi SIR, Società Italiana di Reumatologia*
Umberto Tarantino	*Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Locomotore presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Roma; SIOT – Società italiana di ortopedia e traumatologia*

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

NOME	**AFFILIAZIONE**
Maria Luisa Brandi	*Professore Ordinario di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo presso l'Università di Firenze, Responsabile del Centro Regionale di Riferimento su Tumori Endocrini Ereditari, Direttore Unità Operativa di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo presso L'Azienda Ospedaliera - Universitaria di Careggi a Firenze; FIRMO Fondazione Italiana Ricerca Malattie Ossee*
Giovanni Corrao	*Professore Ordinario di Statistica Medica, Direttore del Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*
Salvatore Leone	*AMICI Onlus, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino*

Maurizio Rossini	*Professore Ordinario di Reumatologia; Presidente SIOMMMS, Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro, Delegato e Coordinatore Gruppo di Studio per l'Osteoporosi SIR, Società Italiana di Reumatologia*
Umberto Tarantino	*Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Locomotore presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Roma; SIOT – Società italiana di ortopedia e traumatologia*

EVIDENCE REVIEW TEAM

NOME	AFFILIAZIONE
Giovanni Adami	*Esponente di SIOMMMS - Società Italiana di Osteoporosi del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro*
Annalisa Biffi	*Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*
Luisella Cianferotti	*Professore Associato di Endocrinologia, Università degli Studi di Firenze; esponente di FIRMO Fondazione Italiana Ricerca Malattie Ossee*
Silvia Migliaccio	*esponente di SIE – Società italiana di Endocrinologia; Professore Associato, Università di Roma Foro Italico*
Marco Paoletta	*esponente SIMFER - Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa*
Eleonora Piccirilli	*Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università degli studi di Roma Tor Vergata*
Gloria Porcu	*Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*
Raffaella Ronco	*Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*

PANEL DI ESPERTI/STAKEHOLDERS

NOME	AFFILIAZIONE
Maria Luisa Brandi	*Professore Ordinario di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo presso l'Università di Firenze, Responsabile del Centro Regionale di Riferimento su Tumori Endocrini Ereditari, Direttore Unità Operativa di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo presso L'Azienda Ospedaliera - Universitaria di Careggi a Firenze; FIRMO Fondazione Italiana Ricerca Malattie Ossee*
Stefano Gonnelli	*Professore Ordinario di Medicina Interna e Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università di Siena*
Giovanni Iolascon	*Full Professor of Physical and Rehabilitation Medicine, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"*

Andrea Lenzi	*Professore Ordinario di Endocrinologia Università degli Studi di Roma La Sapienza; SIE – Società italiana di Endocrinologia*
Salvatore Leone	*AMICI Onlus, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino*
Raffaella Michieli	*segretario Nazionale SIMG – Società italiana di medicina generale e delle cure primarie*
Tiziana Nicoletti	*Responsabile Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici e rari di Cittadinanzattiva (CnAMC)*
Annalisa Pennini	*Referente presso FNOPI Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche per il progetto Fratture da Fragilità*
Maurizio Rossini	*Professore Ordinario di Reumatologia; Presidente SIOMMMS, Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro, Delegato e Coordinatore Gruppo di Studio per l'Osteoporosi SIR, Società Italiana di Reumatologia*
Umberto Tarantino	*Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Locomotore presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Roma; SIOT – Società italiana di ortopedia e traumatologia*

QUALITY ASSURANCE TEAM

NOME	**AFFILIAZIONE**
Maria Luisa Brandi	*Professore Ordinario di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo presso l'Università di Firenze, Responsabile del Centro Regionale di Riferimento su Tumori Endocrini Ereditari, Direttore Unità Operativa di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo presso L'Azienda Ospedaliera - Universitaria di Careggi a Firenze; FIRMO Fondazione Italiana Ricerca Malattie Ossee*
Giovanni Corrao	*Professore Ordinario di Statistica Medica, Direttore del Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*
Salvatore Leone	*AMICI Onlus, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino*
Maurizio Rossini	*Professore Ordinario di Reumatologia; Presidente SIOMMMS, Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro, Delegato e Coordinatore Gruppo di Studio per l'Osteoporosi SIR, Società Italiana di Reumatologia*
Umberto Tarantino	*Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Locomotore presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Roma; SIOT – Società italiana di ortopedia e traumatologia*

REVISORI ESTERNI

NOME	AFFILIAZIONE
Bruno Frediani	*Professore Ordinario di Reumatologia; Direttore della Scuola di Specializzazione in Reumatologia-Università di Siena; Direttore UOC Reumatologia; Direttore Dipartimento Assistenziale di Scienze Mediche*
Achille Patrizio Caputi	*Emeritus Professor of Pharmacology; University of Messina*

SEGRETERIA TECNICA

NOME	AFFILIAZIONE
Elisa Gerevini	*Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca, Milano*
Fabrizio Serra	*Altis Omnia Pharma Service*

Indice

1. PARTE PRIMA: METODI

1.1. COME CONSULTARE LA LINEA GUIDA

Il documento è stato organizzato in tre sezioni:

- la prima, presenta la modalità di consultazione della Linea Guida, i gruppi di lavoro che hanno partecipato alla sua elaborazione e le fasi di sviluppo. È presentata la fonte di finanziamento della Linea Guida, in che modo è trattato il conflitto di interesse e così la realizzazione di una revisione del documento da parte di esperti esterni, ed infine il suo aggiornamento e diffusione.
- la seconda, introduttiva, riguarda la definizione diagnostica e alcuni tratti dell'epidemiologia e dei costi della frattura da fragilità, la stratificazione del rischio di rifrattura tramite diversi strumenti di valutazione e considerando diverse patologie e/o trattamenti concomitanti, e infine, la continuità assistenziale. A tal fine, sono stati utilizzati diversi documenti identificati attraverso il monitoraggio non sistematico della letteratura, utili ad inquadrare le tematiche di interesse, ma non per trattare gli argomenti oggetto di quesiti.
- la terza sezione passa in rassegna i quesiti clinici identificati rispetto alla diagnosi, alla stratificazione del rischio ed alla continuità assistenziale. I quesiti, formulati dal panel, sono seguiti dalle interpretazioni delle prove e dalle raccomandazioni per la pratica clinica. Per ogni quesito sono state generate sei appendici che riportano a) il quesito clinico e la strategia di ricerca, b) le caratteristiche degli studi inclusi ed esclusi, c) la sintesi dei risultati, d) la qualità metodologica degli studi inclusi, e) la Summary of Findings (SOF) e la valutazione GRADE, f) la bibliografia degli studi inclusi.

1.2. CHI HA ELABORATO LA LINEA GUIDA

Lo sviluppo della LG ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il *comitato tecnico scientifico*, che ha definito i singoli quesiti clinici, e organizzato e diretto le diverse fasi di sviluppo della LG;
- l'*evidence review team*, che ha contribuito a definire i quesiti clinici, elaborato le strategie di ricerca e interrogato le banche dati bibliografiche in accordo con le indicazioni del panel, valutato la qualità delle prove e prodotto le tabelle delle evidenze, scritto le raccomandazioni preliminari in accordo alle decisioni raggiunte dal panel di esperti/stakeholders e dall'intero gruppo di lavoro;
- *panel di esperti/stakeholders* che ha consultato le versioni preliminari della LG ed espresso opinioni e commenti, portando la propria esperienza ed esprimendo il proprio punto di vista rispetto alla condizione oggetto della LG, discusso le prove di efficacia, sviluppato le raccomandazioni e sottoscritto il documento finale;
- il *quality assurance team*, che ha assicurato che il processo di produzione della LG fosse conforme agli standard metodologici.

1.2.1. Gruppo promotore

La LG, che nasce nell'ambito delle attività di sorveglianza delle Fratture da Fragilità, è presentata dalla Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia - SIOT.

Il lavoro è stato condotto in collaborazione con l'Università degli studi Milano-Bicocca (Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research and Pharmacoepidemiology, HRP, accreditato dal Centro nazionale per l'eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure (CNEC), istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS)), che ha messo a disposizione le proprie competenze metodologiche per lo sviluppo della LG.

1.2.2. Costituzione del panel multiprofessionale e multidisciplinare di esperti

Nel panel di esperti/stakeholders sono stati inclusi professionisti indicati dalle principali Società Scientifiche ed Enti Clinici tra cui endocrinologi, medici specialisti in medicina interna, medici di medicina generale, ortopedici, reumatologi e infermiere, due rappresentanti delle associazioni dei cittadini, esperti metodologi per l'elaborazione della LG. I membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse e un documento di condivisione della metodologia utilizzata per lo sviluppo della LG.

Il panel si è riunito telematicamente in nove occasioni, durante le quali è stata illustrata e condivisa la metodologia SNLG, sono state concordate le modalità di adattamento e aggiornamento di linee guida e/o documenti tecnici preesistenti, proposti e condivisi i quesiti clinici di interesse, illustrate le prove reperite e discusse le relative raccomandazioni e la loro graduazione. Il panel ha svolto la propria attività con l'ausilio di una piattaforma web-based, che ha consentito di condividere ed elaborare anche a distanza il materiale utilizzato per la stesura del documento.

1.3. FASI DI SVILUPPO DELLA LG

Le diverse fasi di sviluppo sono descritte in modo sintetico nei prossimi paragrafi.

1.3.1. Adozione/adattamento di LG preesistenti

È stato applicato il metodo GRADE-ADOLOPMENT, estensione del classico metodo GRADE, che, per rispondere ai quesiti PICO d'interesse, permette di stabilire se realizzare una LG *ex novo* oppure se adottare raccomandazioni già esistenti.

Nello specifico, tramite una revisione sistematica di tre principali fonti di dati quali banche dati specifiche di linee guida, agenzie internazionali di salute produttrici di linee guida e banche dati bibliografiche, sono state ricercate in via preliminare LG evidence-based già pubblicate. È stato inoltre chiesto a professionisti esperti del settore di segnalare altri eventuali documenti d'interesse per la stesura della LG (**Tabella 1**).

Tabella 1

Sono state incluse solo LG evidence-based che assicurano l'indipendenza editoriale ed esplicitano i metodi adottati, mentre sono state escluse tutte le LG prodotte da agenzie o organismi regionali, periferici, locali o da singolo/i autore/i e le LG che contengono raccomandazioni limitate a un singolo intervento. La **Figura 1** descrive i risultati del processo di selezione delle linee guida di riferimento.

Figura 1

L'analisi critica delle LG individuate in termini di qualità, attualità e contenuti trattati, è stata presentata al gruppo di lavoro, che ha concordato di far riferimento a evidenze note della letteratura. Inoltre, sarà effettuata una revisione della letteratura in modo da considerare nella LG l'attualità delle pubblicazioni.

1.3.2. Adozione/adattamento di revisioni sistematiche preesistenti

Nella **Tabella 2** sono elencate le principali banche dati consultate per la ricerca di revisioni sistematiche di interesse. Nel caso siano state individuate più revisioni sistematiche attinenti alla tematica di interesse, sono state incluse solo le più recenti.

Tabella 2

Sono stati complessivamente individuati 159 documenti, fra cui 3 linee guida e 5 revisioni sistematiche (**Figura 2**).

Figura 2

1.3.3. Revisione sistematica della letteratura

La ricerca bibliografica, per i singoli quesiti clinici, è stata condotta estendendo l'interrogazione delle banche dati fino al 2020-2021 (**Tabella 3**), per specifiche visionare i singoli quesiti clinici.

Tabella 3

È stato messo in atto un monitoraggio di lavori pertinenti pubblicati dopo la conclusione della revisione sistematica, anche tramite segnalazioni da parte dei componenti del gruppo di lavoro, nel rispetto dei criteri di inclusione adottati.

1.3.4. Identificazione dei quesiti

A partire dalla seconda sezione delle LG, il panel di esperti/stakeholders e l'evidence review team hanno elaborato una serie di quesiti aderendo al framework PICO, acronimo usato per definire la Popolazione target, il tipo di Intervento, l'Intervento di Confronto e l'Outcome di interesse (Richardson, 1995) (**Tabella 4**).

Tabella 4

1.3.5. Selezione degli outcome

È stata realizzata una classificazione, in termini di importanza, degli outcome di interesse sulla base dell'evidenza raccolta. Il panel di esperti/stakeholders ha effettuato una votazione individuale usando una scala a 9 punti ed a seconda del punteggio ottenuto, ciascun outcome è stato assegnato ad una delle tre categorie: da 0 a 3 punti gli outcome sono definiti poco rilevanti, da 4 a 6 importanti ma non critici e da 7 a 9 critici. Successivamente, nella revisione della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni, sono stati presi in considerazione solamente quegli outcome classificati come critici e/o importanti (**Tabella 5**).

Tabella 5

1.3.6. Raccolta delle evidenze

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati bibliografiche e siti internet:

• Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley)

• MEDLINE (OVID)

• Embase (OVID)

Tutte le banche dati sono state interrogate e per ciascuna sono state adottate specifiche strategie di ricerca (Appendice A). Sono stati così identificati, secondo criteri di inclusione ed esclusione stabiliti a priori, gli studi attinenti al tema della LG (Appendice B, F). ed elaborate le tabelle riportanti la sintesi quantitativa dei risultati per ogni outcome (Appendice C). I singoli studi sono stati valutati tramite strumenti validati, come la Newcastle-Ottawa Scale per gli studi osservazionali o la Cochrane ROB per gli RCT (Appendice D).

1.3.7. Schema di Grading: valutazione delle evidenze

La qualità complessiva delle prove è stata valutata applicando i criteri del GRADE (descritta e illustrata all'indirizzo https://www.gradeworkinggroup.org.) o *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (Appendice E). Le evidenze circa l'efficacia e l'appropriatezza degli interventi sono state così riassunte in tabelle sinottiche o «evidence profile» che hanno riportato la sintesi degli effetti e la qualità delle prove.

Il metodo GRADE, tuttavia, non considera solo la qualità delle prove e la forza della raccomandazione, ma considera anche il rapporto beneficio/danno di un intervento, i valori e le preferenze dei pazienti.

In base al disegno dello studio (in genere gli RCT sono associati ad una maggior forza nell'evidenza rispetto agli studi osservazionali che possono comunque essere considerati rigorosi), è possibile aumentare (upgrading)

Fattori che possono aumentare la qualità dell'evidenza:	
Forza dell'associazione tra intervento e outcome	↑1 or 2 livelli
'Direzione' degli effetti dei confondenti plausibili	↑1 livello
Gradiente dose-risposta	↑1 livello

o diminuire (downgrade)

Fattori che possono ridurre la qualità dell'evidenza:	
Limiti nella qualità di conduzione dei singoli studi	↓1 o 2 livelli
Coerenza dei risultati tra studi differenti	↓1 o 2 livelli
Diretta applicabilità/rilevanza dei risultati rispetto ai soggetti/pazienti per i quali deve essere formulata la raccomandazione	↓1 o 2 livelli
Precisione dei risultati	↓1 o 2 livelli
Pubblicazione selettiva dei dati	↓1 o 2 livelli

il livello della qualità delle evidenze a seconda di fattori di correzione illustrati.

1.3.8. Valutazione globale dell'evidenza

Per ogni outcome classificato come critico o importante, è stata effettuata una valutazione globale della qualità distinta in alta, moderata, bassa o molto bassa a seconda della credibilità dei risultati o del grado di confidenza degli stessi (**Tabella 6**).

Tabella 6

1.3.9. Realizzazione dell'Evidence to Decision Framework

A partire dai profili di evidenza, sono stati prodotti gli Evidence to Decision Framework (EtD), che hanno facilitato l'elaborazione delle raccomandazioni.

Nello specifico, i framework EtD (Alonso-Coello, 2016) sintetizzano i risultati delle revisioni sistematiche rispetto a otto dimensioni: priorità del problema, effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i differenti soggetti interessati attribuiscono agli outcome considerati, risorse economiche necessarie, equità, accettabilità e fattibilità.

I risultati sono stati riportati nei framework EtD tramite lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (https://gradepro.org).

1.3.10. Formulazione delle raccomandazioni

Come suggerito dal GRADE, a seconda della forza assegnata in risposta al quesito clinico di partenza, la raccomandazione si distingue in «forte» o «debole, in cui la direzionalità a favore o contro l'uso del trattamento viene stabilita sulla base del bilancio tra gli effetti positivi (o benefici) e negativi (o dannosi) dell'intervento stesso:

- la forza di una raccomandazione (forte o debole) a favore esprime il livello di fiducia che nutriamo nella stima che gli effetti desiderabili di un intervento siano superiori agli effetti avversi;
- la forza di una raccomandazione (forte o debole) contro esprime il livello di fiducia che nutriamo nella stima che gli effetti avversi di un intervento siano superiori agli effetti desiderabili.

Le esperienze personali e le attitudini dei singoli panellisti sono entrate in gioco in modo importante nella valutazione finale di quegli outcome per cui il bilancio tra benefici/danni di un intervento è risultato incerto. Ciò non dovrebbe essere considerato un limite, in quanto la presentazione strutturata di tutti i dati di letteratura disponibili e la discussione tra i membri del panel, seguita dalla votazione sulle singole dimensioni e la votazione finale, consentono la tracciabilità e la trasparenza delle decisioni.

1.5. FINANZIAMENTO

Questa LG è stata finanziata da ALTIS Omnia Pharma Service, la quale non ha condizionato il contenuto del documento.

1.6. CONFLITTO DI INTERESSE

Tutti gli autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione del Conflitto di Interesse adattato dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG.

Non sono considerati conflitti di interesse, compensi ricevuti come esperti nella valutazione di richieste di grant o onorari da istituzioni accademiche come per seminari o conferenze. In presenza di disaccordo in merito all'esistenza di un conflitto di interesse, vi è la possibilità di discutere apertamente il problema e la decisione finale viene presa a maggioranza dopo votazione del Panel di Esperti.

Tutti gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nella presente Linea Guida. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere conflitti di interesse rilevanti, era stato previsto di applicare una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

1.7. REVISIONE ESTERNA

I revisori esterni sono stati nominati a rivedere la Linea Guida, sia i contenuti sia il percorso metodologico, dal quesito clinico alla formulazione delle raccomandazioni.

Sono stati selezionati due esperti esterni italiani, professionisti con esperienza di pratica clinica ed eventuali pubblicazioni sul tema oggetto della LG.

Una versione draft della linea guida è stata inviata agli esperti per una approfondita revisione. I revisori esterni hanno fatto pervenire le proprie osservazioni in merito al contenuto ed all'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni.

1.8. AGGIORNAMENTO E DIFFUSIONE

Prevedendo la continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche, l'aggiornamento del documento è previsto entro 5 anni (ottobre 2026).

Per la diffusione della LG saranno adottate le seguenti strategie:

• diffusione dell'iniziativa sui media e sulla stampa;

- invii postali agli assessorati regionali alla sanità;
- pubblicazione del testo integrale sul sito SNLG-ISS, sul sito di Epidemiologia dell'ISS (EpiCentro-Portale di Epidemiologia per gli operatori sanitari) e sui siti internet di società scientifiche e agenzie sanitarie;
- pubblicazioni scientifiche;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali.

1.9. BIBLIOGRAFIA

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016.

Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016; 353: i2089

Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, et al. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP J Club. 1995 Nov-Dec;123(3):A12-3.

SNLG ISS. Sistema nazionale per le linee guida-Istituto superiore di sanità. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. Roma: PNLG, 2019. http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG

Tabelle

Tabella 1. Basi dati per la ricerca di LG

Basi dati	Ente	Indirizzo web
National Library Guidelines	*NICE-NHS*	www.nice.org.uk/guidance
US National Guidelines Clearing House	*US Agency for Healthcare and Quality (AHRQ)*	www.guideline.gov
Scottish Intercollegiate Guidelines	*NHS Scotland*	www.sign.ac.uk
G-I-N	*Guideline International Network*	http://www.g-i-n.net/

Tabella 2. Basi dati per la ricerca delle revisioni sistematiche.

Basi dati	Ente	Indirizzo web
Cochrane Database of Systematic Reviews	*The Cochrane Collaboration*	www.cochranelibrary.com
Pubmed/Medline	*US National Library of Medicine*	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Database of Abstracts of Reviews of effects (DARE)	*The Campbell Collaboration*	https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/
Health Evidence	*Publich Health Agency of Canada*	www.healthevidence.org

Tabella 3. Criteri per la ricerca bibliografica

Basi di dati consultate	**PubMed, Embase**
Range temporale	2020-2021
Lingua di pubblicazione	Inglese

Tabella 4. Criteri di inclusione degli studi secondo il metodo PICO

Popolazione	Pazienti, secondo alcuni parametri, definiti a rischio di fragilità ossea
Tipo di intervento	Intervento oggetto della raccomandazione per • Diagnosi di rifrattura da fragilità • Stratificazione del rischio di rifrattura da fragilità • Continuità assistenziale dei soggetti con rifrattura da fragilità
Confronto	Qualsiasi intervento di confronto
Outcome	Rischio di rifrattura da fragilità

Tabella 5. Importanza relativa degli outcome da considerare

Outcome	**Importanza**
Rischio di rifrattura	Critico
Densità minerale ossea	Critico

Tabella 6. Significato e conseguenze della qualità delle evidenze

Livello qualità	**Significato**	**Conseguenza**
ALTA	Alto grado di confidenza nei risultati	È improbabile che ulteriori studi possano cambiare la nostra fiducia nella stima dell'effetto
MODERATA	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la nostra fiducia nella stima dell'effetto
BASSA	I risultati sono poco credibili	È necessaria una ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
MOLTO BASSA	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime dell'effetto disponibili

Figure

Figura 1. Ricerca sistematica di LG di interesse.

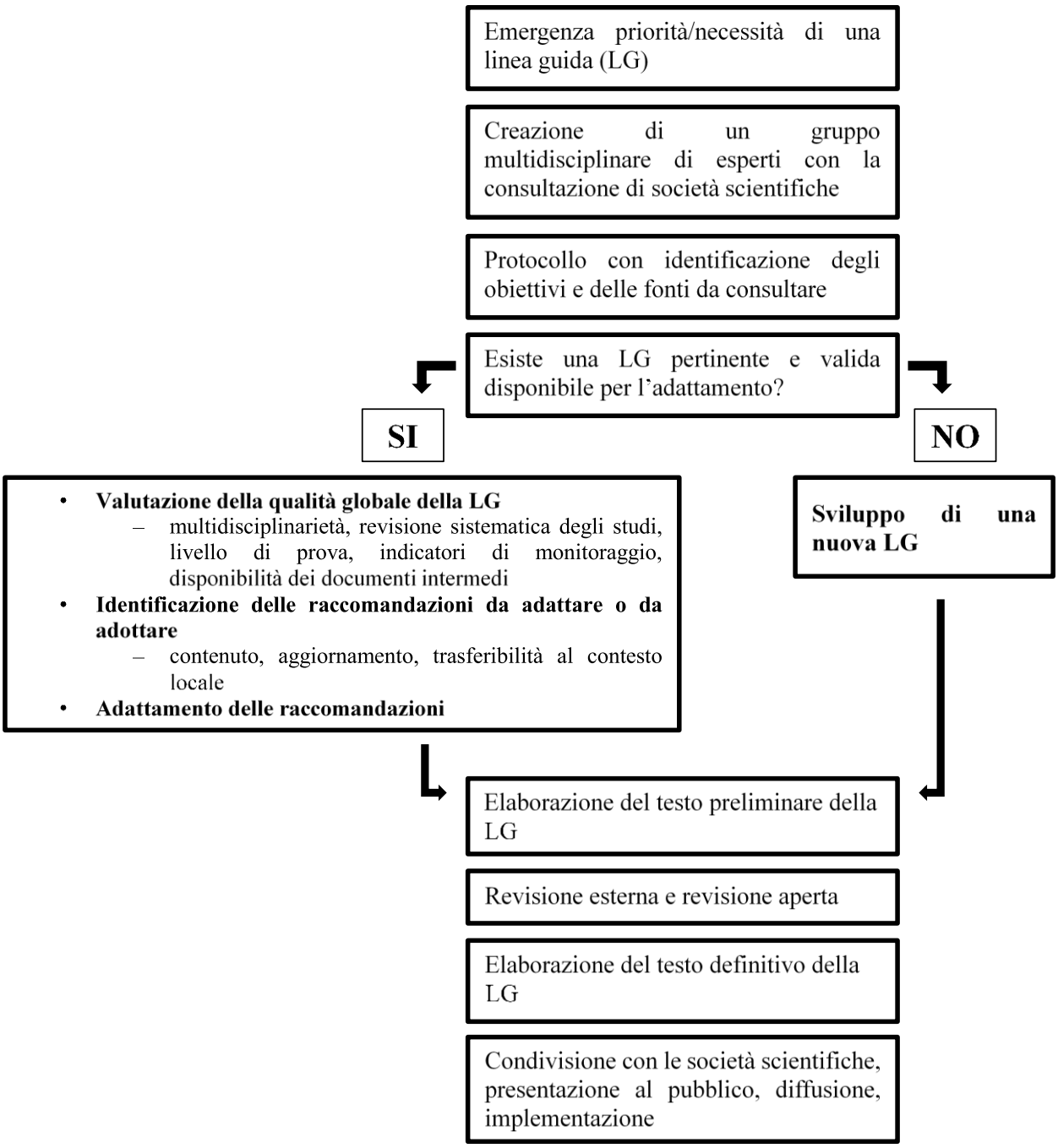
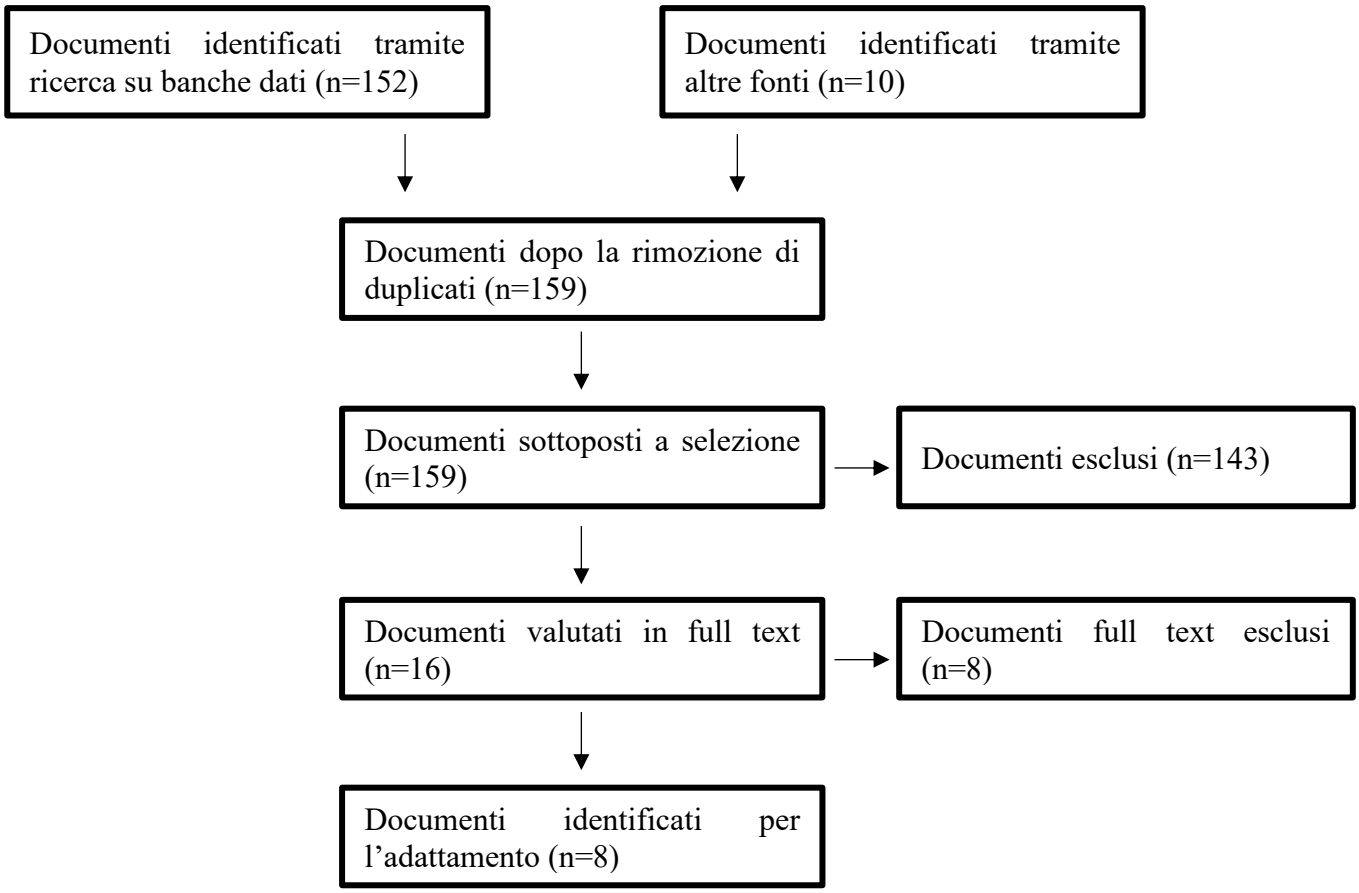


Figura 2. Processo riguardante la ricerca di LG inerenti la tematica di interesse.



1) *Saito T, Sterbenz JM, Malay S, et al. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2017 Dec;28(12):3289-3300. doi: 10.1007/s00198-017-4175-0. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770272.*
2) *Lee SY, Jung SH, Lee SU, et al. Can Bisphosphonates Prevent Recurrent Fragility Fractures? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Med Dir Assoc. 2018 May;19(5):384-390.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2018.02.005. PMID: 29704927.*
3) *Marsh D, Akesson K, Beaton DE, et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. Osteoporos Int. 2011 Jul;22(7):2051-65. doi: 10.1007/s00198-011-1642-x. Epub 2011 May 24. PMID: 21607807.*
4) *Sale JE, Beaton D, Posen J, et al. Systematic review on interventions to improve osteoporosis investigation and treatment in fragility fracture patients. Osteoporos Int. 2011 Jul;22(7):2067-82. doi: 10.1007/s00198-011-1544-y. Epub 2011 May 24. PMID: 21607808.*
5) *Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. J Orthop Traumatol. 2017 Nov;18(Suppl 1):3-36. doi: 10.1007/s10195-017-0474-7. PMID: 29058226; PMCID: PMC5688964.*
6) *SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Osteoporosis and the Prevention of Fragility Fractures: A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2015.*
7) *Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. Ann Rheum Dis. 2017 May;76(5):802-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210289. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28007756.*
8) *National Clinical Guideline Centre (UK). Osteoporosis: Fragility Fracture Risk: Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Aug. PMID: 23285503.*

PARTE SECONDA: INQUADRAMENTO

2.1. ALCUNE DEFINIZIONI

2.1.1. Fragilità ossea

La fragilità ossea è uno dei principali problemi di sanità pubblica, in quanto associata all'alto rischio di fratture e alle conseguenti implicazioni in termini di mortalità, riduzione dell'autonomia e costi sanitari (Fonseca, 2014).

La resistenza, o forza di un osso, è data dal massimo carico che esso può sostenere prima che si verifichino danni strutturali (Bowman, 2020; Fonseca, 2014; Friedman, 2006; Leali, 2011; Turner, 1993), e, come per qualsiasi altra struttura complessa, dipende da diversi fattori, tra cui la qualità dei materiali che ne costituiscono il tessuto, l'integrità strutturale dei compartimenti trabecolari e corticali (geometria ossea e microarchitettura), e la quantità di osso presente (dimensione o massa) (Bouxsein, 2005; Bowman, 2020; Compston, 2006; de Bakker, 2017; Fonseca, 2014; Friedman, 2006; Leali, 2011; Rebolledo, 2011).

Poiché l'osso è un materiale composito, l'integrità di ciascun componente contribuisce in modo diverso alla sua resistenza (Leali, 2011):

- la **densità minerale ossea** dipende da componenti ereditarie, dalla dieta, dall'esercizio, e dalle forze meccaniche che il muscolo esercita sull'osso (Snow-Harter, 1992), ed è determinata dall'ammontare di tessuto mineralizzato all'interno della matrice ossea (Currey, 1988);
- il **turnover osseo**, dovuto alla continua capacità dell'osso di adattarsi ai cambiamenti e di rinnovarsi in risposta ad un maggiore carico meccanico (Bouxsein, 2005), può influire sulla forza ossea in quanto cambiamenti nel tasso di rimodellamento osseo possono modificare il grado di mineralizzazione dell'osso (Boivin, 2002; Szulc, 2018), e comprometterne la resistenza;
- la **microarchitettura** può compromettere rapidamente la resistenza ossea a causa di cambiamenti sia a livello corticale (Bell, 1999) che trabecolare;
- il **collagene,** componente della matrice ossea, garantisce la flessibilità della struttura (John D. Currey, 2003) consentendo di assorbire le sollecitazioni grazie alla deformazione elastica (Friedman, 2006);
- la **geometria ossea**, i cui parametri riguardano la dimensione, la forma e lo spessore corticale, risulta essere strettamente correlata alla resistenza ossea (Fonseca, 2012), mediante una pronta risposta alle sollecitazioni che le ossa possono gestire in condizioni di carico;
- i **microdanni ossei**, i cui punti non riparati e accumulati con l'età vengono considerati "deboli" e tendenti ad aumentare il rischio di frattura (Schaffler, 2003).

Le alterazioni qualitative e quantitative del tessuto osseo che causano fragilità scheletrica sono anche definite osteoporosi concetto che va oltre il mero valore densitometrico del T score (Kanis, 2014; Kanis, 2019; WHO, 1994).

I principali cambiamenti che possono determinare la fragilità ossea si verificano:

- con l'avanzare dell'età, dove si riscontra:
  - l'accumularsi di prodotti di glicazione avanzata (AGEs - advanced glycated end products), che compromettono le proprietà della matrice extracellulare diminuendo la resistenza (Wang, 2002) e aumentando la fragilità ossea (Vashishth, 2007; Willett, 2019). Risulta quindi importante mantenere l'osso in uno stato ottimale in termini di proprietà meccaniche, ed è stato mostrato come l'esercizio fisico, influenzando positivamente il turnover osseo, possa favorire il rinnovo del collagene della matrice ossea, limitando la formazione di tali legami (Avery, 2005);
  - un aumento della porosità ossea corticale, soprattutto dopo i 40 anni (Forsmo, 2005);
  - la perdita di massa ossea, che risulta rallentata negli uomini, predomina sulla sostituzione ossea, e, con l'avanzare dell'età, mette in atto un meccanismo compensativo o un aumento del diametro a seguito del rimaneggiamento osseo (Turner, 1993);
- dopo la menopausa, con:
  - elevati livelli di bone turnover markers (BTM) associati a livelli di densità minerale ossea inferiori e ad una rapida perdita della densità ossea (Rogers, 2000);
  - aumento della porosità ossea corticale (Forsmo, 2005) e della distanza tra le trabecole ossee (Khosla, 2006), soprattutto nei primi 5-10 anni dalla menopausa;
  - mancanza di estrogeni associata ad un aumento del rimodellamento osseo che provoca la perdita ossea (Manolagas, 2000).

Malattie Endocrine e Metaboliche

- Iperparatiroidismo
- Ipogonadismo
- Tireotossicosi
- Ipercorticosurrenalismo
- Diabete Mellito
- Iperprolattinemia
- Deficit di GH
- Acromegalia

Malattie ematologiche

- Leucemie
- Mieloma multiplo
- Mastocitosi sistemica
- Talassemia

Malattie Gastrointestinali

- Celiachia
- Gastrectomia e Bypass gastrico
- Malassorbimento intestinale
- Malattie infiammatorie intestinali
- Epatopatie Croniche
- Cirrosi biliare primitiva

Malattie genetiche

- Osteogenesi imperfetta
- Sindrome di Ehler-Danlos
- Malattia di Gaucher
- Glicogenosi
- Ipofosfatasia
- Emocromatosi
- Omocistinuria
- Fibrosi Cistica
- Sindrome di Marfan

Malattie Reumatiche

- Artrite reumatoide
- LES
- Spondilite Anchilosante
- Artrite Psoriasica
- Sclerodermia

Malattie Renali

- Insufficienza Renale Cronica
- Ipercalciuria Idiopatica
- Acidosi Tubulare renale

Altre malattie

- Anoressia nervosa
- Fibrosi Cistica
- BPCO
- Malattia di Parkinson
- Sclerosi Multipla

Da Farmaci

- Glucocorticoidi
- L-Tiroxina a dosi soppressive
- Eparina e anticoagulanti orali (AVK)
- Anticonvulsivanti
- Inibitori dell'Aromatasi
- Antiandrogeni
- Antagonisti del GnRH
- Immunosoppressori
- Antiretrovirali
- Tiazolinedioni
- Inibitori di Pompa Protonica (PPI)
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Da Trapianto di organi

Figura 3. Cause di osteoporosi secondaria (Riadattato da Nuti, 2019).

Malattie endocrine
Ipogonadismo
Ipercortisolismo
Iperparatiroidismo
Ipertiroidismo
Iperprolattinemia
Diabete mellito tipo 1 e 2
Acromegalia
Deficit GH
Malattie ematologiche
Malattie mielo- e linfoproliferative
Mieloma multiplo
Mastocitosi sistemica
Talassemia
Gammopatie monoclonali
Anemia falciforme
Emofilia
Malattie apparato gastro-enterico
Epatopatie croniche
Cirrosi biliare primitiva
Morbo celiaco
Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali
Resezione gastro-intestinale
Bypass gastrico
Intolleranza al lattosio
Malassorbimento intestinale
Insufficienza pancreatica
Malattie reumatiche
Artrite reumatoide
Lupus eritematoso sistemico
Spondilite anchilosante
Artrite psoriasica
Sclerodermia
Altre connettiviti

Malattie renali
Ipercalciuria idiopatica renale
Acidosi tubulare renale
Insufficienza renale cronica
Malattie neurologiche
Parkinson
Sclerosi multipla
Paraplegia
Esiti di ictus
Distrofie muscolari
Malattie genetiche
Osteogenesi imperfetta
Ehlers-Danlos
Sindrome di Gaucher
Glicogenosi
Ipofosfatasia
Emocromatosi
Omocistinuria
Fibrosi cistica
Sindrome di Marfan
Sindrome di Menkes
Porfiria
Sindrome di Riley-Day
Altre malattie
Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Anoressia nervosa
AIDS/HIV
Amiloidosi
Sarcoidosi
Depressione

Figura 4. Patologie associate all'osteoporosi. (Riadattato da Rossini, 2016a).

Negli uomini, la struttura ossea appare più forte e sembra possa tollerare carichi maggiori rispetto alla struttura delle donne (Seeman, 2002), e in particolare:

- è stata rilevata una correlazione diretta tra massa muscolare ed ossea (Snow-Harter, 1992), d'altra parte, nelle donne la densità minerale ossea è direttamente correlata col tessuto adiposo (Reid, 1992), presente in maggiore quantità rispetto agli uomini;
- si riscontra una diminuzione dello spessore trabecolare (Turner, 2002);
- la perdita ossea è minore (Leali, 2011).

Una corretta valutazione della fragilità permette di identificare precocemente i soggetti ad alto rischio di sviluppare esiti negativi, consentendo l'implementazione tempestiva di contromisure preventive/terapeutiche. Poiché le fratture si verificano quando il carico applicato all'osso supera la forza derivante dalle sue proprietà meccaniche, le strategie utili a ridurre le fratture dovrebbero considerare interventi mirati a ridurre i carichi applicati all'osso, nonché a mantenere o aumentare la resistenza ossea. Inoltre, ci sono diverse condizioni, come quelle infiammatorie o il trattamento con farmaci glucocorticoidi, che risultano essere molto importanti nella valutazione della fragilità ossea, in quanto riducono la forza ossea e aumentano il rischio di frattura (Leali, 2011; Rebolledo, 2011).

La maggior parte delle misurazioni cliniche è in grado di valutare il contributo alla meccanica ossea di un solo componente per volta: o la massa ossea, o la struttura, o le proprietà del materiale (de Bakker, 2017; Fonseca, 2014). Un esempio è lo strumento DXA (dual-energy X-ray absorptiometry), considerato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come metodo standard per la diagnosi dell'osteoporosi, in grado di fornire sia dati quantitativi quali la densità minerale ossea (BMD), basata su un T-score di -2,5 DS o inferiore, che qualitativi, come il punteggio osseo trabecolare (TBS) (de Bakker, 2017; Rebolledo, 2011; Ulivieri, 2020) oltre ad essere veloce, economico e con basse dosi di radiazioni. Sebbene una bassa BMD sia tra i più importanti fattori di rischio della frattura, molti studi clinici hanno dimostrato alcuni limiti nel suo utilizzo, sia per la valutazione del rischio di frattura, che per il monitoraggio della risposta ad una terapia (Bouxsein, 2005; Fonseca, 2014; Friedman, 2006; Leali, 2011). Lo strumento DXA, infatti, ha natura 2D e mostra mancanza di misure specifiche relative alla densità ossea ed alle altre componenti della resistenza ossea, come la distribuzione della massa ossea, la microarchitettura trabecolare e corticale, e le proprietà intrinseche della matrice ossea (Bouxsein, 2005). Inoltre, molti dei pazienti fratturati non presentano una riduzione rilevante della misura BMD. Così, mentre l'osteoporosi determina fragilità ossea, quest'ultima non è solamente causata dalla presenza di osteoporosi.

2.1.2. Frattura da fragilità o da trauma inefficace

Alcune delle alterazioni più importanti nella composizione corporea che accompagnano l'invecchiamento, come la perdita di massa muscolare e di massa ossea, e la riduzione delle riserve omeostatiche, espongono l'individuo ad un maggior rischio di eventi negativi per la salute, tra cui le fratture da fragilità (Antoniadou, 2017). È stato stimato che le fratture da fragilità siano responsabili di più di 9 milioni di fratture ogni anno in tutto il mondo (Curtis, 2017a; Elvey, 2014), e possano causare eventi avversi (quali l'aumentata morbosità e mortalità), e contribuire in modo rilevante alla spesa sanitaria (Antoniadou, 2017; Curtis, 2017a; Lems, 2017a; Rebolledo, 2011; Samelson, 2019): pertanto, costituiscono un serio problema di salute pubblica.

Generalmente, le fratture da fragilità sono collegate ad un trauma a bassa energia, mentre le fratture da traumi maggiori sono spesso dovute ad incidenti automobilistici oppure a cadute da altezze elevate (Warriner, 2011).

> In accordo con l'OMS (WHO, 1998), si definiscono fratture da fragilità le fratture spontanee o indotte da minimi traumi e risultanti da forze meccaniche che normalmente non causerebbero una simile lesione (Cummings, 2002; Tarantino, 2017). Si intendono, dunque, tutte quelle fratture causate da un trauma a bassa energia che derivano da una caduta dalla posizione eretta o da altezza ridotta (Acevedo, 2018; Antoniadou, 2017; Pioli, 2018; Rebolledo, 2011).

Anche se i siti più colpiti riguardano le ossa dello scheletro appendicolare, quali femore, omero e radio, della regione pelvica, come osso sacro e coccige (Soubrier, 2003), e della colonna vertebrale (Antoniadou, 2017; Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi, 2017; Morris, 2017; Pioli, 2018; Soubrier, 2003), quasi ogni frattura senza apparente trauma maggiore può essere considerata una frattura da fragilità (Antoniadou, 2017; Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi, 2017; Lems, 2017a; Pioli, 2018). Il trauma da caduta è la causa di gran lunga più frequente delle fratture dello scheletro appendicolare, mentre è più difficile determinare la causa delle fratture da fragilità della colonna vertebrale, che rimangono spesso non diagnosticate (Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi, 2017; Pioli, 2018).

Il fattore che maggiormente contribuisce al rischio di fratture da fragilità è la riduzione della BMD (Acevedo, 2018; Antoniadou, 2017; Elvey, 2014; Lems, 2017a; Morris, 2017; Rebolledo, 2011), insieme a quelle condizioni dello scheletro caratterizzate da una ridotta densità di massa e/o volume che determinano una minore resistenza meccanica, e di conseguenza aumentano il rischio di frattura (Glaser, 1997). Anche l'osteoporosi secondaria può portare a frattura da fragilità, rispettivamente per altre patologie (come l'osteogenesi imperfetta e la malattia di Paget, che possono colpire la struttura del collagene o la sua funzionalità, ed essere associate al manifestarsi delle fratture da fragilità (Acevedo, 2018; Antoniadou, 2017; Unnanuntana, 2011)), oppure per assunzione di farmaci glucocorticoidi (Hofbauer, 2010).

Poichè tra soggetti ad alto rischio di frattura è stato rilevato un valore della BMD normale o parzialmente ridotto (Curtis, 2017a), talvolta rientrante nel range osteopenico (Rebolledo, 2011), al fine di ottenere una stima più accurata del rischio di frattura rispetto alla sola BMD (Antoniadou, 2017; Curtis, 2017a) vengono considerati anche i fattori clinici. Così, la diagnosi di osteoporosi e la previsione del rischio di frattura non fanno affidamento solo sulla misurazione della BMD, forte predittore delle fratture da fragilità (Cummings, 2002), ma si basano soprattutto sui risultati della BMD in combinazione con la valutazione dei fattori di rischio clinici (Rebolledo, 2011) implementati negli strumenti di predizione del rischio FRAX (Kanis, 2008a) e DeFRA (Adami, 2010). Inoltre, la sola BMD, limitata ad un'unica regione dell'osso, porta ad assumere, talvolta erroneamente, una omogeneità circa le proprietà meccaniche di tutti i siti scheletrici (Acevedo, 2018). Per queste ragioni, oltre alla misura della BMD e ai fattori di rischio clinici, per l'identificazione dei pazienti a rischio di frattura da fragilità dovrebbero essere attentamente valutate anche le interazioni tra le componenti ossee, quali la densità ossea corticale e trabecolare e la microstruttura. La qualità della struttura ossea, infatti, svolge un ruolo importante nella comparsa delle fratture da fragilità (Burr, 1997), poiché la capacità di resistenza, dovuta all'architettura, al rimodellamento osseo ed alla mineralizzazione della matrice (Morris, 2017), viene compromessa con l'età, come confermato da un maggior numero di microdanni ossei (Leali, 2011; Tarantino, 2017).

Anche se ci sono diversi termini clinici per descrivere una frattura da fragilità, quali frattura spontanea, da trauma minimo, a bassa energia, patologica, e frattura da compressione, l'identificazione dei casi risulta ad oggi difficile, e non esiste un codice di diagnosi adeguato (Acevedo, 2018). Inoltre, il sintomo clinico primario è il dolore, che però risulta spesso vago e può essere facilmente attribuito ad altre condizioni patologiche riscontrate, specialmente negli anziani (Carpintero, 1997). Pertanto, spesso è la prevenzione secondaria, che prevede l'identificazione degli individui per il trattamento sulla base di una frattura da fragilità già verificata, l'approccio adottato più frequentemente come punto di partenza per la prevenzione della frattura (Acevedo, 2018; Curtis, 2017a).

Può esserci una forte associazione tra fragilità e frattura da fragilità, e soprattutto tra fragilità e frattura del femore prossimale (Pioli, 2018). La densità minerale ossea risulta significativamente inferiore nei pazienti fragili, sia nei siti lombari che femorali, sebbene un maggiore rischio di frattura associata alla fragilità sia indipendente dalla misura della densità ossea. Rispetto ai soggetti più robusti, quelli più fragili hanno una massa corporea magra inferiore, sia scheletrica che muscolare, correlata ad un declino della funzione fisica. Pertanto, il rischio maggiore di frattura tra i soggetti fragili è principalmente legato all'aumento del rischio di cadute, che può verificarsi con diversi meccanismi, compresi i cambiamenti nella composizione corporea con perdita di massa muscolare e malattie multiple che portano ad assunzione di farmaci diversi, compromissione dell'equilibrio, andatura anormale e debolezza. Con livelli crescenti di fragilità, indipendentemente dai criteri utilizzati per identificarla, il rischio di cadute e fratture aumenta (Pioli, 2018).

In generale, il rischio di fratture da fragilità aumenta all'aumentare dell'età a causa di debolezza muscolare, ridotta coordinazione e propensione alla caduta. Le donne, in particolar modo dopo la menopausa, sembrano avere un rischio più alto di trauma minore rispetto agli uomini, per i quali il rischio aumenta solo in caso di ipogonadismo.

2.1.3. Fratture minori e maggiori

Le fratture da fragilità vengono classificate in minori e maggiori a seconda del sito della frattura stessa (Bliuc, 2009; Borgström, 2020; Center, 2007; Pereira, 2017; Warriner, 2011). Secondo una classificazione basata sulla frequenza con cui si verificano, si considerano minori le fratture meno frequenti e a carico dei segmenti scheletrici a minor impatto sulla autonomia funzionale globale del paziente (mano, rotula, caviglia, piede, una sola costa, gomito), mentre si considerano maggiori (MOF) le fratture dell'omero prossimale, del polso, del femore prossimale, della colonna vertebrale (Borgström, 2020).

La maggior parte delle fratture da fragilità si verifica in soggetti affetti da comorbosità a carico dell'apparato muscolo scheletrico, prima fra tutte l'osteoporosi poiché correlata a una ridotta "bone quality" con riduzione della densità minerale ossea e della capacità del tessuto scheletrico di rispondere ad insulti anche di bassa entità (traumi minori) (Seeley, 1991; Stone, 2003).

In generale, nell'ambito delle fratture maggiori, possiamo affermare che:

- le fratture dell'omero e del femore, nel caso di urto o caduta per trauma a bassa energia, costituiscono un chiaro segnale che il tessuto osseo sia indebolito a causa di malattie come l'osteoporosi o il cancro (Harvard, Health).
- le fratture vertebrali, spesso dovute a cadute da posizione eretta, in combinazione con l'età, la fragilità e le comorbosità, hanno impatti significativi sugli outcomes insorti nei pazienti. Queste,

infatti, mostrano un elevato carico in termini di riabilitazione ospedaliera e un elevato tasso di mortalità (Hall, 2019).

- le fratture delle pelvi, riferite specialmente in seguito a traumi maggiori (Rommens, 2013), si verificano soprattutto nella popolazione adulta (classificazione di Denis (Denis, 1988). Questo differisce dalla frattura a bassa energia (Rommens, 2013), in aumento (Soles, 2012), rilevata nella popolazione anziana e definita come "frattura da insufficienza", con differente livello di fragilità e conseguente lesione della struttura ossea ed instabilità (classificazione di Rommens e Hoffman (Rommens, 2013)).

Appare difficile identificare la soglia della forza al di sopra della quale la frattura è inevitabile, dato che la forza dell'osso dipende dalla grandezza, dalla velocità e dalla direzione di applicazione delle forze (Mackey, 2007). Per questo, non sempre appare corretto sostenere che le fratture ad alta energia in pazienti anziani non possano essere collegate con la presenza di osteoporosi (Mackey, 2007). Un recente studio (Leslie, 2020) ha dimostrato come le fratture ad alta energia, allo stesso modo delle fratture a bassa energia, possano essere correlate ad una riduzione della BMD. Pertanto, nella valutazione clinica dell'osteoporosi per ridurre il potenziale rischio di successive fratture risulta necessario considerare anche le fratture ad alta energia. Ciò è quanto viene raccomandato anche da Cummings (Cummings, 2020) rispetto alla valutazione e al trattamento delle fratture indipendentemente dalla tipologia del trauma.

2.1.4. Rifrattura da fragilità

Una precedente frattura da fragilità è, per entrambi i sessi, un importante fattore di rischio per ulteriori fratture (Johnell, 2005; Kanis, 2004; Söreskog, 2020; Tarantino, 2017). Gli individui che hanno già subito una frattura da fragilità sono maggiormente a rischio di ulteriori fratture sia nello stesso sito che in un altro sito osseo (Borgström, 2020); inoltre, il rischio aumenta al crescere del numero (Tarantino, 2017; Ulivieri, 2020) e della severità delle precedenti fratture (Söreskog, 2020; Ulivieri, 2020).

In generale, il rischio di rifrattura appare elevato immediatamente dopo la prima frattura (Borgström, 2020; Johnell, 2005), specialmente nell'anno seguente (Tarantino, 2017), anche se il rischio permane fino ai 10 anni successivi alla frattura (Sobolev, 2015). L'esistenza di un periodo di rischio imminente (Borgström, 2020) rappresenta un'opportunità per ottimizzare i benefici dei trattamenti (Johansson, 2017), e per una gestione tempestiva della frattura indice rivolta alla prevenzione di ulteriori fratture (Ulivieri, 2020).

Oltre al numero ed alla gravità delle fratture pre-esistenti (Lunt, 2003), svolgono un ruolo importante nella valutazione del rischio di rifrattura anche le complicazioni operatorie, la riabilitazione, e i fattori di rischio clinici quali:

- genere femminile ed età avanzata (Tarantino, 2017);
- basso indice di massa corporea ed errato stile di vita (Rivadeneira, 2016);
- storia personale e familiare di fratture (Tarantino, 2017), essenziali per elaborare una diagnosi accurata, tuttavia, alcune fratture, specialmente le vertebrali, sono spesso asintomatiche e non vengono diagnosticate (Tarantino, 2017);
- comorbosità e co-trattamenti, tra cui l'utilizzo di FANS che, in generale, potrebbero aumentare il rischio di una seconda frattura, anche se le evidenze sono contrastanti (Rossini, 2014; van Staa, 2000b);

- ulteriori fattori di rischio indipendenti dalla BMD, come il fumo, l'esposizione a glucocorticoidi, osteoporosi secondaria (Kanis, 2002), indici biochimici di turnover osseo (Delmas, 2000);
- immobilità, correlata ad una riduzione della BMD e all'aumento del riassorbimento osseo (Tarantino, 2017);
- cadute o, come nel caso di fratture da fragilità al femore prossimale, paura di cadere (Lems, 2017a), che risulta essere un'importante conseguenza psicologica che comporta isolamento, aumentata fragilità e maggiore probabilità di ulteriori cadute (Kelsey, 2010);
- modifiche della microarchitettura ossea, che possono indebolire, soprattutto dopo la frattura o dopo l'immobilità (Kanis, 1996), la resistenza meccanica (Kanis, 2004);
- componenti genetici, che possono influenzare la BMD, l'architettura ed il rimodellamento osseo, e svolgere un ruolo importante nell'incremento del rischio di fratture da fragilità (Tarantino, 2017);
- una inadeguata assunzione di calcio e vitamina D, che contribuisce all'aumento del rischio sia di cadute che di frattura (Geusens, 2019b).

Per questi motivi, la prevenzione delle rifratture da fragilità inizia con l'identificazione dei pazienti a cui è stata diagnosticata una prima frattura (Tarantino, 2017). Infatti, conoscere la diagnosi appropriata e la procedura terapeutica risulta essenziale per il trattamento della fragilità ossea, e di conseguenza per ridurre il rischio di ulteriori fratture (Tarantino, 2010). Spesso, tuttavia, i pazienti non ricevono né un corretto inquadramento diagnostico, né un adeguato trattamento farmacologico, come riportato dalla Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi, dove una consistente porzione di pazienti dopo un anno dalla diagnosi di frattura da fragilità presenta un'aderenza alla terapia non superiore al 50% (Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi, 2017). Per questo, è importante che gli stessi pazienti conoscano l'effettivo rischio di rifrattura in modo da migliorare l'aderenza al trattamento (Ulivieri, 2020).

Prevenire il ripetersi di successive fratture (prevenzione secondaria) è importante non solo per i pazienti, ma anche per il Servizio Sanitario Nazionale, in quanto garantirebbe una riduzione dei costi finanziari (Kessous, 2014), soprattutto in caso di trattamento tempestivo (Johnell, 2005; Söreskog, 2020).

Al fine di ottimizzare le vie di assistenza per i pazienti ad alto rischio di rifrattura, sono fortemente consigliati e risultano necessari a tutti i livelli di assistenza, gli approcci integrati e multidisciplinari per la prevenzione secondaria della frattura (Tarantino, 2017). Ad oggi, i sistemi più efficaci risultano essere i modelli integrati e multidisciplinari, quali le Cogestioni Ortogeriatriche, le Fracture Unit e le Fracture Liaison Service (FLS) (Borgström, 2020; Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi, 2017; Lems, 2017a; Tarantino, 2017), basati sul miglioramento della comunicazione tra i diversi specialisti coinvolti nella gestione dei pazienti con fratture da fragilità e sul coinvolgimento del medico di medicina generale nel percorso terapeutico e riabilitativo (Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi, 2017), garantendo un ambiente multidisciplinare in modo che l'assistenza sia incentrata sul paziente. Le FLS sono state proposte nell'ambito del progetto "Capture the Fracture" (http://www.capturethefracture.org/), promosso dal Gruppo di lavoro dell'International Osteoporosis Foundation nel 2011 (International Osteoporosis Foundation, 2011), per "Facilitare l'implementazione coordinata e multidisciplinare dei modelli di cura per la prevenzione delle fratture secondarie (Akesson, 2013; Borgström, 2020; Curtis, 2017a; Santy-Tomlinson, 2018; Tarantino, 2017). Il team multidisciplinare della FLS (medici di base, squadre ortopediche, medici specializzati nella prevenzione delle fratture da fragilità, un assistente sociale e un infermiere specializzato)

dovrebbe essere coordinato in modo da garantire la migliore gestione medica dei pazienti ricoverati con frattura, e ridurre il rischio di successive fratture (Borgström, 2020; Curtis, 2017a; Lems, 2017a; Santy-Tomlinson, 2018; Tarantino, 2017). Il principale obiettivo riguarda quindi la riduzione del rischio di rifrattura e di mortalità (Tarantino, 2017), e l'aumento dell'aderenza al trattamento (Tarantino, 2017). Si stima che ogni anno, estendendo l'accesso ai FLS per tutti i cittadini di età superiore ai 50 anni, potrebbero essere evitate 19.262 rifratture da fragilità (Borgström, 2020).

2.2. EPIDEMIOLOGIA

2.2.1. Dati Western Countries

Circa il 12% della popolazione mondiale ha più di 60 anni per un totale di circa 901 milioni di persone (Curtis, 2017b). Attualmente l'Europa ha la più grande percentuale di soggetti over-60enni (24%), e si prevede, nel mondo, un progressivo invecchiamento che porterà la popolazione degli over-60enni a raggiungere i 1,4 miliardi entro il 2030, 2,1 miliardi entro il 2050 e presumibilmente 3,2 miliardi entro il 2100 (Curtis, 2017b). Circa un decimo delle donne di 60 anni, un quinto delle donne di 70 anni, due quinti delle donne di 80 anni e due terzi delle donne di 90 anni, per un totale di circa 200 milioni di donne, è affetto da osteoporosi e un aumentato rischio di frattura da fragilità (Borgström, 2020; Sànchez-Riera, 2017). Inoltre, l'osteoporosi nei soggetti con età pari a 50 anni, risulta del 6,8% negli uomini e del 22,5% nelle donne, con proporzioni che variano, per gli uomini, dal 6,7% in Germania al 7% in Italia, e, per le donne, dal 21,8% nel Regno Unito al 23,1% in Italia (Borgström, 2020); mentre il rischio di sperimentare una qualsiasi frattura nei restanti anni di vita è stato stimato intorno al 50% per le donne e al 20% per gli uomini (Rodrigues, 2018), la maggior parte delle quali risulta correlata all'osteoporosi (Sànchez-Riera, 2017).

Le fratture da fragilità rappresentano così un forte rischio per la salute nei soggetti over-50enni, con alta probabilità di essere affetti da osteoporosi, oltre che da problemi riguardanti il livello di colesterolo o l'ipertensione (che colpiscono rispettivamente il 54% ed il 44% delle persone con età pari o superiore ai 50 anni) (International Osteoporosis Foundation, 2018a). Inoltre, il carico di frattura da fragilità è superiore rispetto ad altre malattie croniche (compresa la broncopneumopatia cronico ostruttiva, BPCO) ed è superato solamente da cardiopatia ischemica, demenza e cancro ai polmoni (International Osteoporosis Foundation, 2018a).

La diversa tipologia di frattura di fragilità, comporta un diverso grado di dolore percepito: transitorio se a seguito di frattura del polso; intenso, che porta a disabilità o persino alla morte in caso di frattura del femore prossimale e della vertebra (Svedbom, 2018a). In particolare, le fratture del femore prossimale, del polso e vertebrali rappresentano quasi due-terzi delle fratture prevalenti e sono siti comuni per fratture da fragilità (Fuggle, 2019).

Nel 2017 sono state stimate 2,7 milioni di nuove fratture da fragilità (di cui il 51% MOF (International Osteoporosis Foundation, 2018a)), equivalente a 7.332 fratture al giorno o 305 all'ora (Borgström, 2020). Nelle donne si è verificato quasi il doppio delle fratture (66%) ed in generale le fratture del femore prossimale, delle vertebre e del polso/omero prossimale rappresentavano rispettivamente il 19,6%, 15,5% e 17,9% di tutte le fratture. La Germania ha registrato il massimo numero di fratture riportando un totale di circa 765.000 nuove fratture (Borgström, 2020). Indipendentemente dalle differenze nel rischio di fratture, a causa del crescente invecchiamento della popolazione, in tutti i paesi il numero di fratture è destinato ad aumentare (Borgström, 2020; Rodrigues, 2018): il numero totale di tutte le fratture da fragilità nell'EU6,composta dai cinque maggiori paesi dell'UE quali Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito, più la Svezia (Borgström, 2020), aumenterà da 2,7 milioni nell'anno 2017 a 3,3 milioni nel 2030 con un aumento del 23,3%. In particolare, per la frattura del femore prossimale e per la frattura della colonna vertebrale, gli aumenti previsti sono del 28% e il 23%, rispettivamente (Borgström, 2020). In più, il rischio di manifestare una MOF risulta più elevato in Svezia (46,3% per le donne e 28,7% per gli uomini) (Borgström, 2020) e in generale è paragonabile al rischio delle malattie cardiovascolari, che colpiscono il 29% delle donne ed il 38%

degli uomini. Il numero di MOF, pari a 1,4 milioni nel 2017, dovrebbe aumentare del 24%, con un incremento più elevato in Spagna (28,8%) e più basso in Germania (18,5%) (Borgström, 2020).

Inoltre, sono state realizzate proiezioni riguardo la frattura del femore prossimale per il periodo 1990 a 2050, rilevando quasi 4,5 milioni fratture nel 2050 (International Osteoporosis Foundation, 2017). Il rischio di sperimentare una frattura del femore prossimale durante il corso della vita per le donne con 50 anni di età varia tra il 9,8% (Spagna) ed il 22,8% (Svezia) mentre negli uomini è rilevato tra il 6,1% (Francia) ed il 13,7% (Svezia) (International Osteoporosis Foundation, 2018a; Borgström, 2020).Tale rischio è paragonabile, in Europa, al rischio di ictus sia per le donne (tra il 10% ed il 23% per le fratture al femore prossimale ed il 20% per l'ictus) che per gli uomini (tra il 6% ed il 14% per la frattura al femore prossimale ed il 14% per l'ictus) (Borgström, 2020; International Osteoporosis Foundation, 2018a).

Infine, il rischio di rifrattura appare maggiore nei primi anni post-frattura, periodo nel quale si verifica un rischio imminente nello stesso o in altri siti ossei (Johansson, 2017).

Le donne dai 50 agli 80 anni, a seguito di una prima frattura da fragilità, hanno un maggior rischio di sviluppare una seconda frattura cinque volte maggiore entro l'anno rispetto a coloro che non hanno avuto una precedente frattura (van Geel, 2009), o nei due anni successivi (International Osteoporosis Foundation, 2018a). Nonostante ciò, il 60-85% delle donne over-50 anni con osteoporosi non ricevono un trattamento. Ecco perché appare di estrema importanza identificare i pazienti il prima possibile a seguito della frattura in modo tale da ottimizzare gli interventi preventivi rispetto ad una possibile rifrattura. Un recente studio (Degli Esposti, 2019), ha riportato come tra pazienti osteoporotici con una recente frattura, coloro che avevano assunto sia il supplemento di calcio/vitamina D che il trattamento anti-osteoporotico, mostrassero un rischio inferiore di successive fratture e mortalità. Questo enorme divario terapeutico, costantemente osservato in tutte le aree geografiche, riflette la scarsa importanza che è stata data alle fratture da fragilità fino a oggi, creando una estrema urgenza di dare priorità alle cure post-frattura.

2.2.2. Dati italiani

A causa del continuo invecchiamento della popolazione, ci si attende che le persone più anziane, con età uguale o superiore a 85 anni, superino il 12% dell'intera popolazione entro l'anno 2050. In questa prospettiva, malattie cronico-degenerative, tra cui l'osteoporosi, rappresentano una sfida drammatica, non solo per gli operatori sanitari ed i decisori politici (Piscitelli, 2020), ma anche per gli individui stessi, in quanto compromettono l'invecchiamento in buona salute, l'indipendenza e la qualità della vita (International Osteoporosis Foundation, 2018b).

La prevalenza dell'osteoporosi, e quindi il rischio di frattura da fragilità, risulta in continuo aumento all'avanzare dell'età (Svedbom, 2018a). In Italia, si stima che la prevalenza dei soggetti osteoporotici over-50enni corrisponda al 23,1% nelle donne (il cui numero è aumentato del 14.3% dal 2010 al 2020 (Piscitelli, 2014)) ed al 7,0% negli uomini (International Osteoporosis Foundation, 2018b). Di conseguenza, si è visto come le MOF siano destinate ad aumentare dal 2017 al 2030 del 22,4%, sia nelle donne (da 194.132 a 230.120) che negli uomini (da 90.767 a 119.582) (Borgström, 2020). Inoltre, a partire dai 50 anni, il rischio nel corso della vita futura ("lifetime risk") di subire una MOF in Italia per le donne è più alto rispetto alla media dei più grandi paesi europei (EU6) (34% vs. 31%), mentre per la popolazione maschile è leggermente inferiore (16% vs. 18%). I motivi di tale differenza nel rischio di frattura tra i vari Paesi non sono noti e non sono riconducibili a differenze di densità

ossea, piuttosto, i fattori più plausibili includono differenze nell'indice di massa corporea, scarso apporto di calcio, ridotta esposizione alla luce solare e, forse più importante, la prosperità socio-economica, che a sua volta può essere associata a scarsi livelli di attività fisica (International Osteoporosis Foundation, 2018b).

In generale, le **fratture da fragilità** colpiscono una donna su tre e un uomo su cinque tra gli over-50enni, e, sebbene siano rilevate maggiormente tra le persone anziane, si stima che il 20% delle fratture avvenga in età di prepensionamento (International Osteoporosis Foundation, 2018b). Con il progressivo invecchiamento della popolazione italiana, l'incidenza e il contributo delle fratture da fragilità sulla spesa sanitaria complessiva continuano a crescere. Nel 2017 si sono verificati 0,56 milioni di nuovi casi di fratture da fragilità, la cui incidenza annuale si prevede aumenti fino a 0,69 milioni entro il 2030. Delle 560.000 fratture da fragilità, di cui 390.000 per le donne e 170.000 per gli uomini (Borgström, 2020), il 51% risulta attribuibile a MOF, e in particolare, si stima che il 15% sia attribuibile a fratture vertebrali, 20% a fratture femorali, e 65% ad altre (International Osteoporosis Foundation, 2018b). L'aumento nell'incidenza delle fratture nel 2030 in Italia è stimato fino al 22,4%, di cui 18,1% per le donne e 32,1% per gli uomini, in linea con l'aumento previsto anche per i più grandi paesi dell'EU nello stesso periodo (23,3%) (International Osteoporosis Foundation, 2018b). In particolare, in l'Italia, dal 2017 al 2030, si stima, per le donne (e uomini), un aumento nel numero di fratture al femore prossimale da 82.060 a 98.539 (da 28.875 a 39.473), nel numero di fratture vertebrali da 59.137 a 69.364 (da 28.813 a 39.658), e nelle MOF da 194.132 a 230.120 (da 90.767 a 119.582) (Borgström, 2020).

Le fratture da fragilità sono attualmente la quarta principale causa di morbosità associata alle malattie croniche, mentre erano solo al sesto posto nel 2009 (International Osteoporosis Foundation, 2018b), e in particolare, per le fratture del femore prossimale è stata dimostrata una rilevante mortalità a 1 mese e 1 anno, rispettivamente pari a 5% e 20%. Inoltre, si stima che il 30% dei pazienti diventano permanentemente disabili, mentre il 40% perde la capacità di camminare autonomamente, e l'80% di svolgere autonomamente attività di vita quotidiana dopo la frattura (Piscitelli, 2020).

I risultati più recenti (relativi all'anno 2018) riguardo le fratture da fragilità in Italia sono stati forniti dalla SIOT, Società Italiana Ortopedia e Traumatologia, e sono rappresentati in **Figura 5**. Tuttavia, tali risultati presentano una grande sottostima della frequenza delle fratture in quanto, ad eccezione del femore, tutti gli altri siti non identificano una considerevole percentuale di casi.

Dalle ultime stime emerge che le fratture da fragilità più frequenti sono quelle del femore (**Figura 5A**), con 103.026 casi, di cui il 75% (77.128) nelle donne, seguite dalle fratture dell'omero (**Figura 5B**), del polso (**Figura 5C**), e della colonna vertebrale (**Figura 5D**), rispettivamente con 16.589, 13.380, e 10.356 casi:

- per la **frattura del femore** (**Figura 5A**), la fascia d'età maggiormente colpita è, in entrambi i generi, quella relativa a 85-89 anni, seguita dalla fascia 80-84, con 21% dei casi totali sia negli uomini che nelle donne, inoltre, le differenze nel numero di fratture fra i due generi sono più elevate dai 65 anni in poi, e riguardano soprattutto le classi 80-84 e 85-89 anni, mentre al di sotto dei 64 anni la differenza risulta minima;
- le **fratture dell'omero** (**Figura 5B**) sembrano colpire meno gli uomini, in cui si riscontra un andamento costante fino alla fascia dei 75-79 anni, e una decrescita importante dalla fascia 85-89

anni, mentre nelle donne la frequenza delle fratture dell'omero raddoppia intorno alla fascia dei 70-74 anni, costituendo il 18% dei casi, ma decresce in modo rilevante dai 90-94 anni.

- la **frattura del polso** (**Figura 5C**) è il tipo di frattura che si manifesta con maggior frequenza nel genere femminile, in cui la fascia più colpita è quella dei 65-69 anni, seguita da 60-64, 70-74, 55-59 e 75-79, che nell'insieme costituiscono il 78% delle fratture, mentre per gli uomini le fasce più colpite sono quelle dai 50 ai 69 anni, e costituiscono il 65% delle fratture. Per il polso, si notano differenze di genere sostanziali in quasi tutte le età, dovute al fatto che, mentre negli uomini la frattura avviene in età giovane, nelle donne si manifesta con maggiore intensità in età più avanzata.
- Anche per le **fratture vertebrali** (**Figura 5D**), il genere più colpito è quello femminile, seppur con una percentuale minore rispetto alle fratture del collo del femore, pari al 62%. Per questo tipo di frattura, la fascia d'età più colpita per le donne è 80-84 anni, seguita da 75-79 e 70-74, rispettivamente pari al 17,5%, 17,1% e 14,4% delle fratture; mentre per gli uomini la fascia più colpita è 75-79 anni, seguita da 65-69 e 55-59, rispettivamente pari al 14,2%, 13,7% e 12,9% delle fratture. Come per le fratture del collo del femore, per la frattura vertebrale non emergono sostanziali differenze nel numero di fratture nei due generi, se non dopo i 65 anni, con differenze maggiori per le fasce 75-79 e 80-84.

Tra il 2002-2008, l'incidenza delle fratture nelle donne mostra un aumento legato all'avanzare dell'età: per le fratture del femore prossimale si è registrata un'incidenza pari a 37 a 70 anni, aumentata a 305 ai 90 anni, per le fratture vertebrale l'incidenza è passata da 52 a 127, e per il polso da 67 a 98 (Svedbom, 2018a).

In generale, dal 2007 al 2014, le fratture al femore prossimale sono aumentate passando da 89.601 a 94.525 e così i ricoveri tra gli over-85enni, da 35.472 a 44.471 (28.605 per le donne e 6.867 per gli uomini nel 2007; 34.636 per le donne e 9.835 per gli uomini nel 2014) (Piscitelli, 2019). Dal 2000 al 2014 sono stati registrati 1.335.375 ricoveri per frattura del femore prossimale nei soggetti con età superiore ai 65 anni (di cui il 77,27% nelle donne ed il 22,73% negli uomini), con un aumento del 28,62% (rispettivamente del +25,1% nelle donne e del +41,2% negli uomini) (Piscitelli, 2020). In particolare, circa l'84,9% delle fratture al femore prossimale si sono manifestate tra gli over-75enni, soprattutto tra le donne (66,43%; n = 887.123) (Piscitelli, 2020). Visto l'andamento crescente negli ultimi anni, è importante sottolineare come questo fenomeno sia sempre stato in progressivo aumento sin dagli anni passati. Al contrario per la regione Veneto, è stato riscontrato un trend decrescente tra gli over-65 anni, per il periodo 2000-2011 (Giannini, 2016).

A seguito di una frattura da fragilità, i soggetti hanno un rischio, definito imminente (Borgström, 2020), cinque volte maggiore di subire una seconda frattura entro i successivi 2 anni (International Osteoporosis Foundation, 2018b), nello stesso sito osseo o in altri siti. Per questo motivo è di fondamentale importanza identificare i pazienti che hanno subito una frattura il più precocemente possibile, in modo da individuare i trattamenti più efficaci ed anche la miglior strategia per la prevenzione della rifrattura. A seguito di una frattura da fragilità, le linee guida raccomandano il trattamento in tutti i pazienti, tuttavia ciò non sempre accade, infatti sembra che circa il 60-85% delle donne non riceva alcun trattamento. Un studio retrospettivo su quattro ospedali italiani ha rilevato che, dopo una frattura del femore, solo il 23,2% dei pazienti anziani è stato dimesso con un trattamento farmacologico per l'osteoporosi (10,5% degli uomini e 27,2% delle donne) (Gonnelli, 2017; International Osteoporosis Foundation, 2018b). Ciò evidenzia come il fenomeno in continua crescita delle fratture da fragilità rappresenti un grosso problema per la nostra società in progressivo

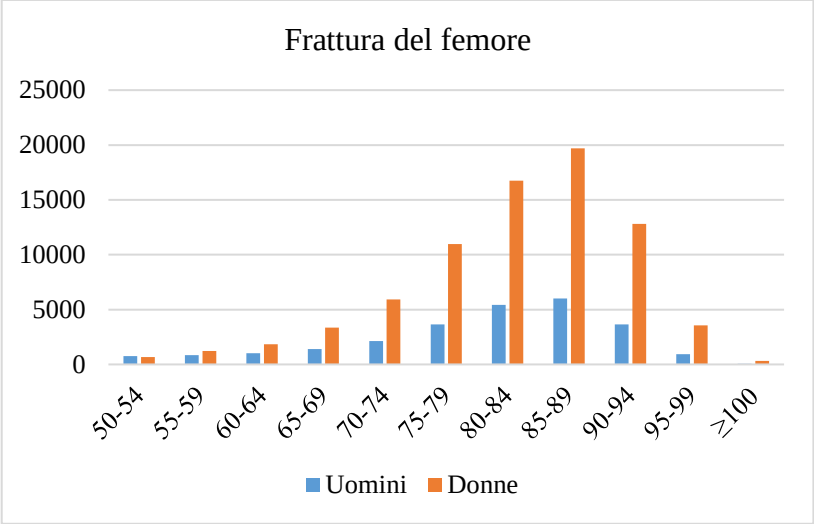
invecchiamento, e che richiede urgentemente di pianificare trattamenti post-frattura per evitare l'innalzamento incontrollato dei costi.

Per questo è nata l'iniziativa di IOF "Capture the Fracture", che vuole agevolare l'implementazione di modelli di trattamento coordinati di assistenza sanitaria e multidisciplinari per la prevenzione secondaria delle fratture (International Osteoporosis Foundation, 2018b). Il progetto mira ad ampliare l'accesso ai modelli di assistenza FLS post-frattura, i quali hanno l'obiettivo di identificare, diagnosticare e trattare in modo sistematico tutti i pazienti idonei che hanno subito una frattura da fragilità, in modo da ridurne il rischio di rifrattura. Ciò risulterebbe conveniente non solo per la popolazione, ma anche per il SSN: un'analisi economica suggerisce che l'introduzione di un modello FLS per tutti gli individui over-50enni potrebbe prevenire ogni anno 2.868 rifratture da fragilità in Italia.

Figura 5.

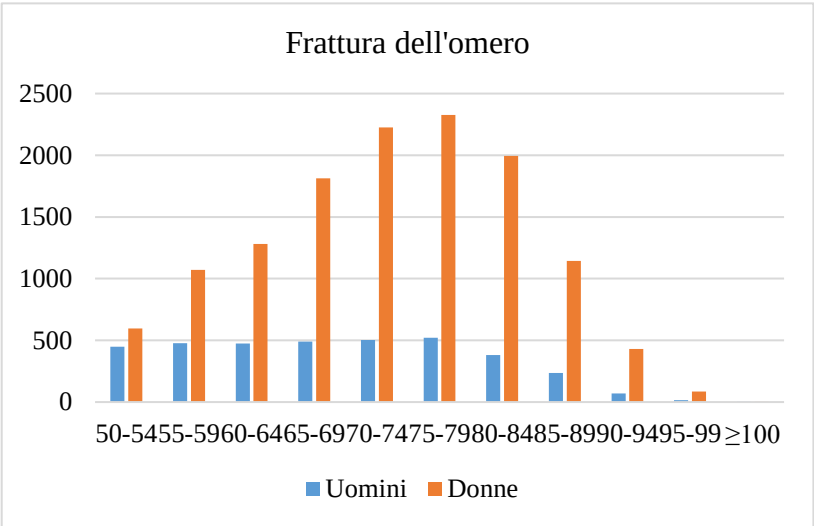
A) FRATTURA DEL FEMORE (N=103.026)

Fasce d'età	Uomini	Donne
50-54	748	658
55-59	859	1233
60-64	1021	1852
65-69	1393	3358
70-74	2131	5920
75-79	3658	10981
80-84	5419	16733
85-89	6010	19700
90-94	3658	12806
95-99	938	3560
≥100	63	327
Totale	25898	77128



B) FRATTURA DELL'OMERO (N=16.589)

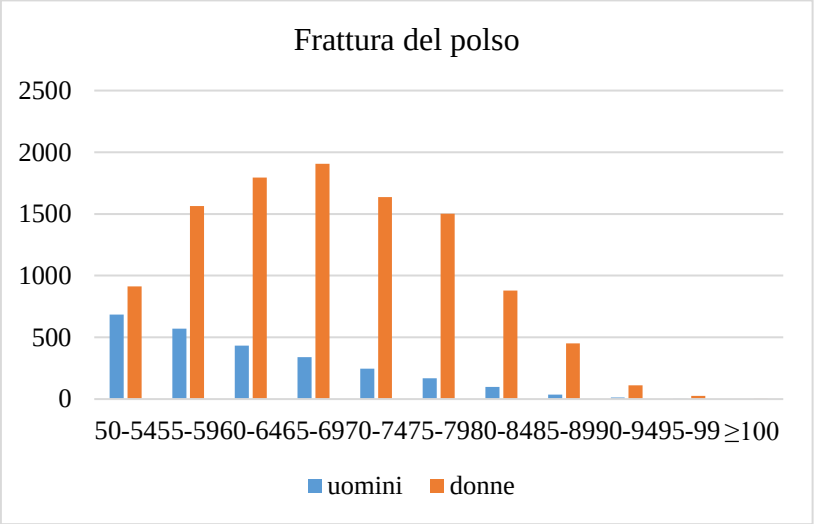
Fasce d'età	Uomini	Donne
50-54	449	596
55-59	477	1070
60-64	474	1282
65-69	489	1814
70-74	502	2226
75-79	521	2327



80-84	381	1995
85-89	237	1143
90-94	71	431
95-99	14	86
≥100	1	3
Totale	3616	12973

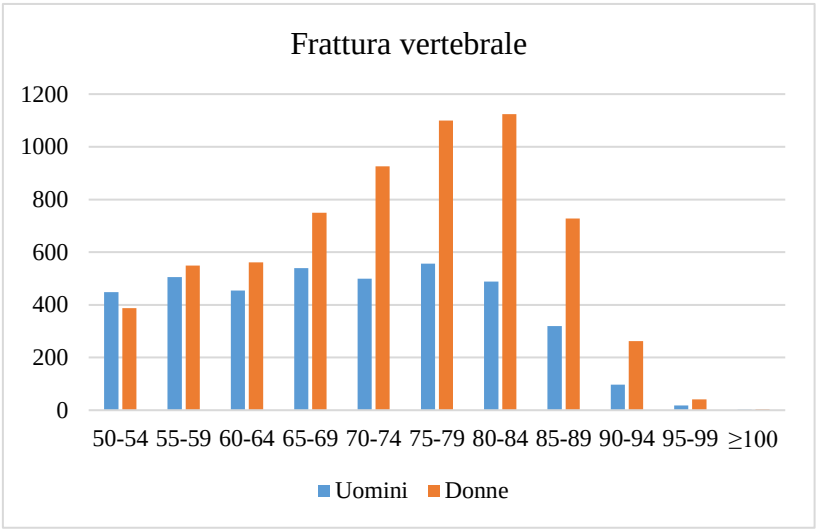
C) FRATTURA DEL POLSO (N=13.380)

Fasce d'età	**Uomini**	**Donne**
50-54	684	914
55-59	571	1563
60-64	433	1795
65-69	341	1906
70-74	247	1638
75-79	169	1501
80-84	99	880
85-89	36	451
90-94	12	111
95-99	2	25
≥100	0	2
Totale	2594	10786



D) FRATTURA VERTEBRALE (N=10.356)

Fasce d'età	**Uomini**	**Donne**
50-54	448	387
55-59	505	549
60-64	454	561
65-69	539	750
70-74	499	926
75-79	556	1100
80-84	488	1124
85-89	319	728
90-94	97	262
95-99	18	41
≥100	2	3
Totale	3925	6431



2.3 CARICO E COSTI

2.3.1. Dati Western Countries

Con l'invecchiamento della popolazione europea, il contributo delle fratture da fragilità grava sempre di più sulla spesa sanitaria (International Osteoporosis Foundation, 2018a). Sebbene le fratture da fragilità possano essere evitate, la loro prevenzione e gestione è stata a lungo trascurata nonostante gli enormi costi a carico del SSN (International Osteoporosis Foundation, 2018a). In EU6 ogni anno si verificano 2.7 milioni di fratture con un corrispondente costo di 37,5 miliardi di euro, destinato ad aumentare fino al 23% (47 miliardi di euro) entro il 2030 (International Osteoporosis Foundation, 2018a).

Nel 2017 si sono verificate 2,68 milioni di fratture da fragilità nell'EU6 di cui il 51% erano fratture maggiori osteoporotiche (International Osteoporosis Foundation, 2018a).

- I **costi** relativi alla frattura, che comprendono il costo annuale delle fratture incidenti nel 2017, quello derivante da fratture verificatesi prima del 2017 ed il costo delle cure presso istituzioni specializzate, ammontavano a 37,5 miliardi di euro, registrando un incremento del 27% dal 2010 (Borgström, 2020). Si stima, infatti, che il numero totale di fratture da fragilità, dai 2,7 milioni rilevati 2017 passi ai 3,3 milioni nel 2030, con un aumento del 23,3% (Borgström, 2020). La crescita più rilevante è stata riscontrata in Spagna (+30,6%), Regno Unito (+30,2%) e Svezia (+29,4%) rispetto a Germania (23,2%), Italia (+26,2%) e Francia (+26,4%).
- Le fratture da fragilità comportano un onere significativo, oltre che per il Servizio Sanitario Nazionale, anche per i pazienti. L'onere per i pazienti è inteso come perdita annuale di anni di vita aggiustati secondo la qualità (**QALY**), calcolati stimando gli anni di vita residui per ogni paziente in seguito a un particolare trattamento o intervento, e ponderando ogni anno con un punteggio associato alla qualità della vita su una scala da 0 a 1, così che un QALY equivalga ad 1 anno di vita in perfetta salute (International Osteoporosis Foundation, 2018a). Dato che forniscono un supporto ai decisori politici per quantificare e confrontare gli oneri delle malattie, e per definire costi e rimborsi dei trattamenti (Hiligsmann, 2019), i QALY sono solitamente usati nelle analisi economiche, in cui si confrontano gli interventi in termini di costi e outcome. I costi della frattura da fragilità superano quelle di altre malattie croniche come la (BPCO, l'artrite reumatoide o l'ipertensione (International Osteoporosis Foundation, 2018a). Nel 2017, si stima che il carico sanitario ammontava a 1,02 milioni di **QALY** di cui il 66% di tale riduzione dovuto alle fratture registrate nelle donne (Borgström, 2020). In termini assoluti, la perdita QALY è stata più elevata in Germania, data la numerosità della popolazione e l'elevato rischio di frattura, mentre la più bassa perdita di QALY è stata osservata in Svezia, caratterizzata da un ridotto numero di abitanti. Al contrario, su base pro-capite, la Svezia ha registrato il carico maggiore, pari a 4,22 QALY persi per 1.000 over-50enni, mentre la Francia ha mostrato l'onere più basso (2,11 QALY persi per 1.000 persone) (Borgström, 2020). Queste differenze sono in parte spiegate dalle differenze del rischio di frattura e dalla distribuzione dell'età tra i diversi paesi. Tenendo conto della variabilità tra i paesi è stato stimato che il carico di QALY dovrebbe aumentare del 25,6% al 2030: è previsto un aumento più marcato per Spagna, Svezia, Francia e Regno unito, rispettivamente pari a 30%, 28%, e 26%, e meno marcato per Italia e Germania, pari a 25% e 22% (Borgström, 2020).
- Utilizzando il metodo standard dell'OMS (WHO, 2018), sono stati valutati i **DALY** o disability-adjusted life years), metodo di misura dell'impatto di una malattia o di un infortunio in termini di

anni di salute persi. Un singolo DALY può essere considerato come un anno di vita "in salute" perso mentre la somma dei DALY dell'intera popolazione, mostra il divario tra lo stato di salute attuale di una popolazione rispetto alla popolazione ideale libera da malattia (WHO, 2018). I DALY totali persi relativi alle fratture da fragilità per l'anno 2016 tra gli over-50 anni risultano pari a oltre 2,6 milioni, con una media di "anni di vita persi dovuti a disabilità" per 1.000 persone pari a 15,1, superando di gran lunga gli "anni di vita persi" (5,5 per 1.000 individui) (Borgström, 2020). Ciò significa che vivere con una disabilità determinata dalla frattura impatta fortemente sulla perdita di DALY. L'onere DALY risulta inferiore per la frattura del femore prossimale rispetto alla frattura vertebrale, che, a sua volta, risulta inferiore rispetto ad altre fratture da fragilità, contribuendo con una perdita di DALY pari a 1.167 a causa della combinazione fra un'alta incidenza in giovane età e il gran numero di anni trascorsi con disabilità con altre fratture rispetto che con frattura del femore prossimale. Si è visto, inoltre, che il DALY totale varia per ciascun paese a causa delle differenze demografiche e del differente rischio di frattura (Borgström, 2020). Nello specifico, è stata stimata una perdita media di 21 DALY per 1.000 individui, di cui la Svezia mostra il valore più alto (32 DALY) e la Spagna il più basso (12 DALY). Inoltre, la misura del DALY dovuta alle fratture da fragilità viene considerata come la quarta più gravosa, superata solo da cardiopatia ischemica, demenza e cancro ai polmoni. In Svezia, il carico DALY era superiore a quello dovuto alla demenza mentre in Spagna l'onere dovuto a demenza, cancro a polmoni e BPCO ha superato quello per fratture (Borgström, 2020).

- La maggior parte delle fratture da fragilità si verifica nei pazienti più anziani, ormai pensionati. Tuttavia, non è raro che gli individui subiscano una frattura mentre sono ancora attivi nella società, necessitando di tempo per recuperare dalla frattura da fragilità. In Svezia, ad esempio, circa il 20% delle fratture si verificano prima del pensionamento. L'assenza al lavoro, però, oltre ad avere un impatto sul reddito dell'individuo, crea un costo sociale a causa della **perdita di produttività**. I dati raccolti dall'International Costs and Utilities Related to Osteoporotic fractures Study (ICUROS) sono stati utilizzati per stimare il numero di giorni di malattia trascorsi dagli individui non pensionati di età compresa tra 50 e 65 anni nell'anno successivo alla frattura osteoporotica. Poiché non ci sono dati adeguati sulla proporzione della popolazione che lavora oltre i 65 anni, è stata stabilita un'età pensionabile a 65 anni per tutti i paesi. Dallo studio è emerso che i giorni totali di malattia presi nell'UE6, relativi all'anno 2017, per gli individui non pensionati, sono stati 7.615.719 (International Osteoporosis Foundation, 2018a). Inoltre, le fratture del femore prossimale hanno provocato, in media, il maggior numero di giorni di assenza dal lavoro nel primo anno dopo la frattura (42 giorni), seguita da fratture vertebrali (20 giorni) e altre fratture da fragilità maggiori (12 giorni). Il paese EU6 con stima più alta di giorni di malattia, espresso per 1.000 persone dai 50 ai 65 anni, è la Svezia, seguita da Germania, Italia e Regno Unito, con rispettivamente 160,7, 128,1, 94,3 e 92,6 giorni. Risultano, invece, avere stima più bassa Francia e Spagna, con 70,8 e 70,4 giorni persi per 1.000 persone dai 50 ai 65 anni (Borgström, 2020).
- Le **ore di assistenza fornite da operatori non prettamente sanitari**, variano notevolmente tra i diversi paesi. Le fratture del femore prossimale sono state associate al più grande carico per il caregiver (370 ore all'anno), seguito da fratture vertebrali (263 ore all'anno) e dalle MOF (130 ore all'anno). Le ore di assistenza fornite dai parenti variano notevolmente da paese a paese: nei paesi dove il sostegno intergenerazionale è più consolidato, l'impatto delle fratture da fragilità sui caregiver è generalmente maggiore. Di conseguenza, la Spagna e l'Italia mostrano il più alto carico per il caregiver, con una media rispettivamente di 756 h e 882 h all'anno per 1.000 individui, trascorsi a prendersi cura di pazienti con frattura al femore prossimale osteoporotica. Francia (138

ore) e Svezia (191 ore) hanno mostrato, invece, medie considerevolmente più basse (Borgström, 2020; International Osteoporosis Foundation, 2018a).

- Altro aspetto da considerare riguarda il lungo impatto sull'indipendenza, infatti la frattura può causare una perdita della mobilità, della capacità di prendersi cura di sé stessi e richiedere un'**assistenza a lungo termine,** talvolta presso luoghi di cura specializzati (McKercher, 2000). Facendo riferimento al sondaggio ICUROS, la proporzione degli individui che necessitavano di un trasferimento presso luoghi di cura come risultato di una frattura osteoporotica varia notevolmente a seconda della frattura da fragilità e dell'età dell'individuo (Borgström, 2020). A seguito di una frattura del femore prossimale, è stata riscontrata un'elevata percentuale di pazienti che si sono trasferiti in case di cura, che aumenta significativamente con l'età, passando dal 2,1% per i 50-60enni al 35,3% per gli over 90 anni (Borgström, 2020).
- Nel 2017 è stato stimato un **gap terapeutico,** o percentuale di pazienti idonei al trattamento che assumono farmaci per l'osteoporosi, pari a 73% nelle donne e 63% negli uomini (Borgström, 2020). Il divario maggiore è stato registrato in Germania mentre nel Regno Unito è stato riscontrato il gap minore (64% nelle donne e 43% negli uomini). Rispetto all'analisi del 2010, si è rilevato un netto aumento a partire dal 56% nelle donne e dal 47% negli uomini, trainato principalmente da Francia (38 e 34%) e Spagna (40 e 43%). Inoltre, ad eccezione del Regno Unito, è stata riscontrata una bassa proporzione di pazienti (non più del 30% delle donne) che iniziano il trattamento farmacologico entro l'anno successivo alla frattura, e un divario nettamente inferiore dopo la frattura del femore prossimale (49%). Un'analisi più dettagliata effettuata sulla base di registri svedesi, (con tuttavia l'impossibilità di registrare i farmaci erogati presso l'ospedale), ha mostrato come, entro l'anno successivo la frattura del femore prossimale, MOF o una qualsiasi frattura da fragilità, solamente l'11% circa delle donne ha iniziato il trattamento anti-osteoporotico, con una percentuale più alta, pari al 26%, per le fratture vertebrali. Sono stati ottenuti risultati simili negli uomini, in cui solo il 5% ha iniziato il trattamento post-frattura del femore prossimale o MOF. Ciò dimostra come nei pazienti con frattura, raramente venga prescritto (o ripreso) un nuovo trattamento, mentre circa la metà dei pazienti inizia il trattamento entro l'anno successivo.
- Il modello multidisciplinare **FLS** di assistenza sanitaria per la prevenzione delle fratture secondarie che permette di erogare assistenza sanitaria, è diventato sempre più comune negli ultimi anni, anche se potrebbe offrire una limitata copertura. È stato mostrato come le FLS siano convenienti e possano aumentare il trattamento tra pazienti ad alto rischio, migliorare l'aderenza alla terapia, ridurre il rischio di rifrattura ed il gap terapeutico (Borgström, 2020). Si stima che nel Regno Unito, il 55% della popolazione abbia accesso a una FLS e 19.262 ricorrenti fratture da fragilità potrebbero essere evitate ogni anno estendendo l'accesso alle FLS anche ai cittadini over-50 anni mostrando un incremento di costo pari a 3.108 euro e con una riduzione di costo annuale correlato alle fratture pari a 285,4 milioni di euro (Borgström, 2020). Il costo aggiuntivo associato alle risorse FLS e la relativa somministrazione di farmaci è pari a 39,7 milioni di euro, ma con un guadagno di QALY pari a 8.858 (Borgström, 2020). Tuttavia, non tutte le FLS sono uguali tra e all'interno dei paesi nei servizi offerti, come l'identificazione e l'informazione dei pazienti rispetto il trattamento, ed il monitoraggio degli stessi (International Osteoporosis Foundation, 2018a), con un impatto diretto sugli esiti sanitari (Walters, 2017). Inoltre, l'OMS fornisce indicazioni rispetto all'efficacia di un intervento preventivo, espresso in QALY ed equivalente al valore del PIL annuo, in modo da verificare che sia effettivamente una spesa ragionevole per poter garantire almeno un anno di vita sano pro-capite (Bertram, 2016). Con un PIL pro-capite tra 32.405 euro (Spagna) e 56.935 (Svezia), sono raccomandati gli investimenti nelle FLS in quanto si qualificano come uno

degli interventi più convenienti a disposizione per supportare la crescente crisi delle fratture da fragilità e dell'osteoporosi (International Osteoporosis Foundation, 2018a).

Le fratture da fragilità rappresentano così un grosso ostacolo per l'invecchiamento in buona salute, con un forte impatto sull'indipendenza e sulla qualità della vita delle 20 milioni di persone con osteoporosi (International Osteoporosis Foundation, 2018a).

2.3.2 Dati italiani

In Italia, nel 2017 si sono verificate 560.000 fratture da fragilità, con un costo per il Servizio Sanitario Nazionale pari a 9,4 miliardi di euro (Degli Esposti, 2020; International Osteoporosis Foundation, 2018b). Con il progressivo invecchiamento della popolazione italiana, l'incidenza e il contributo delle fratture da fragilità sulla spesa sanitaria complessiva continua a crescere, difatti si prevede che la spesa aumenterà quasi del 26% (raggiungendo 11,9 miliardi di euro) entro il 2030 (International Osteoporosis Foundation, 2018b). I costi associati alle fratture da fragilità gravano sia a breve che a lungo termine, con maggiore impatto nel primo anno successivo alla frattura, inoltre, differiscono in base al sito, e riflettono la gravità della frattura, soprattutto se necessitano di ricovero ospedaliero, la cui durata è una componente di costo importante (International Osteoporosis Foundation, 2018b). Nello specifico, per gli anni 2008-2016 il costo dei ricoveri attribuibili a fratture da fragilità è stato pari a € 1.120.328.011, di cui € 156.389.721 relativi a pazienti con grave osteoporosi (Marcellusi, 2020). I costi tendono ad essere più elevati in caso di fratture del femore, e del femore prossimale, per le quali si stima un'incidenza pari al 59% dei costi totali associati alle fratture, poiché si tratta di siti di frattura che comportano le conseguenze più gravi (International Osteoporosis Foundation, 2018b), e solitamente necessitano di un ricovero ospedaliero e richiedono costi elevati (Borgström, 2020).

Il report dell'International Osteoporosis Foundation (IOF) coordinato da un comitato direttivo di esperti scientifici, costituisce la base di partenza per la valutazione delle fratture da fragilità (International Osteoporosis Foundation, 2018b). In Italia:

- Il **costo medio** della frattura per l'anno successivo alla frattura stimato nel 2017, è risultato per il femore prossimale di € 21.307, per le fratture vertebrali di € 4.713 e per la frattura del polso di € 1.301 (Borgström, 2020). I **costi annuali** relativi alla frattura, nel 2017 sono stimati per le fratture incidenti pari a € 5.951, per le fratture derivanti da fratture precedenti pari a € 299, mentre il costo dell'assistenza istituzionale è stato stimato a € 3.179 per un totale di euro 9.429. Inoltre, il report riporta le proiezioni dei costi per il 2030 mostrando come il costo dominante sia quello della frattura del femore prossimale, in aumento (Borgström, 2020). È importante che un paziente, con una o più evidenti fratture da fragilità, sia assistito in prevenzione secondaria, con un'adeguata terapia farmacologica ed una integrazione con calcio e vitamina D in grado di massimizzare l'efficacia dei farmaci per l'osteoporosi, come raccomanda AIFA (Degli Esposti, 2019). Risultati di uno studio (Piscitelli, 2020) hanno mostrato come i costi sanitari medi fossero più elevati nel gruppo di pazienti osteoporotici trattati rispetto ai non trattati (la cui efficacia è probabilmente dovuta anche all'integrazione di calcio/vitamina D) (Degli Esposti, 2020), al contrario dei costi medi di ricovero. Inoltre, è stata rilevata una riduzione del numero di successive fratture insorte nei trattati rispetto ai non trattati.
- L'onere sanitario totale nel 2017 dovuto alle fratture da fragilità in Italia è stimato a 229.207 QALY, di cui il 69% è attribuibile a fratture che si sono verificate tra la popolazione femminile (International Osteoporosis Foundation, 2018b), pari al 3,9 per 1.000 abitanti (Borgström, 2020).

In base alle proiezioni demografiche, è stata stimata una maggior perdita di QALY dal 2017 al 2030 del 25,6% (Borgström, 2020).

- Inoltre, in Italia la perdita totale di **DALY** risulta essere pari a 523, ovvero 20 anni per 1.000 individui (Borgström, 2020), valore superiore rispetto all'onere nazionale associato ad altre malattie croniche, come ictus (12 anni) e BPCO (12 anni) (IHME, 2016).
- Le fratture da fragilità possono avere un impatto significativo sulla popolazione attiva: sebbene colpiscano maggiormente le persone in età avanzata, si stima che il 20% delle fratture avvenga in età di prepensionamento (Kanis, 2000). Così, dalle stime ICUROS emerge che la **perdita di produttività**, intesa come il numero di giorni di malattia trascorsi da soggetti non ricoverati nell'anno successivo la frattura osteoporotica di età compresa tra 50 e 65 anni, sia pari a 94,3 per 1.000 persone (Borgström, 2020). Nel 2017, in Italia sono stati richiesti 717.316 giorni di malattia dalle persone in età di prepensionamento colpite da fratture da fragilità, e si è visto che a seguito di una frattura da fragilità vengono richiesti in media 21 giorni di malattia ogni 1.000 persone, similmente ai paesi EU6 (International Osteoporosis Foundation, 2018b).
- Come conseguenza della riduzione della mobilità e della capacità di svolgere le attività quotidiane, le persone che hanno subito una frattura da fragilità potrebbero dover affidarsi all'assistenza di operatori non prettamente sanitari, come gli stessi familiari o amici, il che richiede un loro sforzo fisico, emotivo e finanziario. Anche per misurare il carico medio delle **cure assistenziali effettuate presso il domicilio** si utilizzano le risposte del sondaggio ICUROS (Borgström, 2013; Svedbom, 2018, 2018b). L'Italia risulta essere uno dei paesi europei con più alta richiesta di cure assistenziali fornite a domicilio da un caregiver, e, in particolare, per le fratture al femore prossimale si è stimato un totale di 882 ore annue per 1.000 individui, quasi il doppio della media EU6 (443 ore/anno ogni 1.000 individui). Durante il primo anno dopo una frattura, le ore di assistenza fornite dai familiari variano notevolmente in base al tipo di frattura e alla gravità (International Osteoporosis Foundation, 2018b). Tuttavia, la perdita a lungo termine dell'indipendenza e della mobilità può comportare la necessità di ricorrere all'assistenza istituzionale, in particolare nelle fasce di età più alte (McKercher, 2000).
- Il **treatment gap,** o divario terapeutico in Italia è variato tra il 2010 e il 2017, dal 59 al 73% nelle donne e dal 30 al 48% negli uomini (Borgström, 2020).
- Le **FLS** sono economicamente convenienti per la gestione dei pazienti e per la prevenzione di ulteriori fratture nei pazienti che hanno subito fratture da fragilità, con una conseguente riduzione del numero di fratture e dei costi a carico dei sistemi sanitari (International Osteoporosis Foundation, 2011; McLellan, 2011). Una recente analisi economica del Servizio Sanitario Nazionale ha suggerito che l'introduzione di un modello FLS per tutti gli individui dai 50 anni in su potrebbe prevenire, ogni anno, 2.868 fratture di fragilità successive in Italia, con un risparmio potenziale di 55,7 milioni di euro all'anno (International Osteoporosis Foundation, 2018b). Con il PIL italiano attualmente stimato a € 35.910, i modelli FLS non solo offrono evidenti vantaggi in termini di costo-efficacia e risparmio sui costi per il Servizio Sanitario Nazionale, ma anche la possibilità di una migliore assistenza per la popolazione italiana (International Osteoporosis Foundation, 2018b). Inoltre, con una **completa copertura da parte delle FLS** (Wu, 2018), cioè estendendo l'accesso a tutti i cittadini over-50 anni, potrebbero essere evitate 2.868 fratture da fragilità, con una riduzione del costo annuale correlato alla frattura che ammonta a 55.7 milioni (euro) ed un guadagno di 1.602 QALY (Borgström, 2020).

La corretta percezione circa l'onere epidemiologico delle fratture da fragilità è essenziale per poter consentire alle istituzioni di pianificare, su larga scala, iniziative di prevenzione ed identificazione della popolazione target da trattare con farmaci che siano in grado di ridurre il rischio di fratture (Curtis, 2017b).

2.4 STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI RIFRATTURA

2.4.1. Strumenti di predizione del rischio nei soggetti con frattura pregressa

Gli elementi chiave, per efficaci cure preventive secondarie, sono stati descritti come: identificazione, indagine e inizio di un intervento appropriato.

- Identificazione: deve essere istituito un sistema robusto per garantire che quando i pazienti si presentano al pronto soccorso con una frattura da fragilità, questa venga riconosciuta come tale, documentata e vengano programmate indagini e, se il caso, l'intervento.

- Indagine: una valutazione del rischio di fratture future includerà il test BMD per una percentuale significativa di pazienti con fratture, in particolare quelli di età inferiore ai 75 anni. Per i pazienti che hanno subito fratture non vertebrali, l'imaging spinale può identificare fratture vertebrali in precedenza non diagnosticate/non riconosciute, che hanno implicazioni sul futuro rischio di fratture. Dovrebbero essere intraprese ulteriori indagini anche per individuare eventuali cause secondarie di bassa massa ossea.

- Inizio di un intervento appropriato: i pazienti fratturati con osteoporosi/bassa massa ossea devono essere trattati con medicinali per l'osteoporosi in conformità con le linee guida di gestione nazionali/regionali/locali. Dovrebbero essere presi in considerazione sia la necessità di un intervento non farmacologico che l'identificazione dei fattori di rischio legati allo stile di vita. Le persone che potrebbero essere ad aumentato rischio di caduta dovrebbero essere avvisate e/o riferite a servizi di prevenzione per la mitigazione dei fattori di rischio di cadute (Mitchell, 2013).

Più recentemente è stato proposto di aggiungere a questi anche il miglioramento dell'aderenza e l'implementazione di sistemi informativi sanitari "intelligenti" (Hung, 2019)

Nella valutazione del rischio di nuova frattura da fragilità, esistono percorsi diversi per i pazienti che hanno già sostenuto una precedente frattura da fragilità e per quelli con altri fattori di rischio clinici. Generalmente negli uomini di età ≥ a 50 anni e nelle donne in menopausa senza frattura precedente vengono considerati altri fattori di rischio clinici e/o i risultati della densitometria ossea DXA alla colonna vertebrale ed al femore prossimale (Kanis, 2016b; AIFA, Nota 79), mentre in presenza di una precedente frattura da fragilità, specie se vertebrale o femorale, vi è l'indicazione ad un trattamento anche senza ulteriore valutazione densitometrica, sebbene la misurazione della BMD risulti talvolta appropriata, in particolare nelle giovani donne ed in caso di pregresse fratture minori (non vertebrali, non femorali). Nelle donne senza una precedente frattura da fragilità, la strategia dovrebbe basarsi sulla valutazione della probabilità a 10 anni di sviluppare una frattura osteoporotica maggiore (colonna vertebrale, femore prossimale, avambraccio o omero). Le stesse soglie vengono utilizzate anche negli uomini poiché il rapporto costo-efficacia degli interventi è sostanzialmente simile negli uomini e nelle donne (Kanis, 2020).

La BMD risulta, di fatto, l'esame più comunemente utilizzato per diagnosticare l'osteoporosi e prevedere il rischio di frattura individuale. L'OMS ha inizialmente proposto una classificazione diagnostica per la BMD basata sul T-score (numero di deviazioni standard [SD] sopra o sotto il giovane adulto medio), e, per molti anni, le linee guida cliniche si sono basate sul T-score per definire le soglie di intervento del trattamento per singoli pazienti. Tuttavia, solo la BMD ha limitata capacità

di differenziare gli individui che sosterranno una frattura da fragilità da coloro che rimarranno liberi da fratture, e, sebbene il rischio di frattura aumenti in modo esponenziale al diminuire della BMD, si è osservato che la maggior parte delle fratture da fragilità si verificano in individui che non soddisfano la definizione densitometrica convenzionale per l'osteoporosi, basata su un T-score di 2,5 DS o inferiore (Kanis, 2016b; Leslie, 2011). Il problema nasce perché la BMD cattura la probabilità di frattura in modo incompleto, così, in molti paesi, le soglie di intervento storicamente basate sul T-score, sono state sostituite negli ultimi anni dall'uso di uno strumento di valutazione del rischio più completo (Kanis, 2016a).

Tra gli strumenti per la valutazione del rischio di rifrattura, vengono qui di seguito riportati i più comuni noti come FRAX, De FRA e FRA-HS.

2.4.1.1. FRAX

Uno degli strumenti più utilizzati a livello internazionale per la valutazione del rischio è il FRAX, sviluppato presso l'Università di Sheffield, nel Regno Unito, e disponibile online (http://www.shef.ac.uk/FRAX). Tale strumento è stato validato esternamente in coorti indipendenti (Kanis, 2007) e calibrato sull'epidemiologia della frattura in 67 paesi che coprono oltre l'80% della popolazione mondiale a rischio (Kanis, 2016a). Il FRAX è stato incorporato in oltre 100 linee guida in tutto il mondo, ma l'approccio alle soglie di intervento è variato ampiamente (Clark, 2018; Kanis, 2016a). Tale algoritmo stima, per soggetti di età compresa tra 40 e 90 anni (Kanis, 2008a), anche considerando il tasso di mortalità della popolazione generale, il rischio di sviluppare una frattura osteoporotica maggiore (MOF) (vertebrale, del femore prossimale, dell'avambraccio e dell'omero prossimale) (Liu, 2019) o una frattura del femore prossimale a 10 anni, con o senza inclusione della misurazione della BMD (Liu, 2019). I valori BMD/T-score del collo del femore (Kanis, 2011), sembrano infatti essere utili a migliorare la previsione del rischio di frattura (Mitchell, 2013), anche se, come riportato dal NICE (Osteoporosis, 2017), ciò non sempre è vero. La definizione di alto rischio di frattura secondo la National Osteoporosis Foundation (NOF) (Leslie, 2011), si traduce in una probabilità a 10 anni di fratture osteoporotiche maggiori che supera il 20%, o di una frattura del femore prossimale ≥ del 3% (Dawson-Hughes, 2008), indicando la necessità di un trattamento (Cosman, 2014). Al contrario, la National Osteoporosis Guide UK line Group (NOGG) raccomanda l'uso di FRAX con o senza BMD come primo passo nella valutazione del rischio, specialmente nei soggetti di età avanzata con precedenti fratture da fragilità (Liu, 2019). Sin dalla sua concezione, lo strumento FRAX ha rappresentato un nuovo approccio alla valutazione dell'osteoporosi, spostandosi da un approccio prevalentemente basato sulla BMD a una valutazione più completa basata sull'integrazione di BMD, età e fattori di rischio clinici validati a livello internazionale. Attualmente, il calcolo del FRAX si basa su genere, età, indice di massa corporea (BMI) e su un numero di variabili dicotome tra cui:

- Storia personale di frattura da fragilità (per la quale la probabilità di frattura raddoppia con una precedente storia di frattura);
- Storia genitoriale di frattura del femore prossimale;
- Attuale uso di tabacco;
- Uso prolungato di glucocorticoidi;
- Artrite reumatoide;

- Cause secondarie di osteoporosi (ad esempio diabete di tipo I insulino-dipendente, osteogenesi imperfetta negli adulti, ipertiroidismo di lunga durata non trattato, ipogonadismo o menopausa precoce; malnutrizione cronica o malassorbimento; malattia epatica cronica)
- Consumo di alcol ≥ 3 unità al giorno (Mitchell, 2013).

Autore, Anno e Paese	Rischio di rifrattura
McCloskey, 2018 UK	Il trial randomizzato condotto nel Regno Unito, che ha coinvolto donne dai 70 agli 85 anni, ha analizzato l'adeguatezza della prescrizione di farmaci anti-osteoporotici secondo la valutazione del rischio di frattura rilevato dal FRAX. Nel braccio di screening, alle donne identificate ad alto rischio di frattura del femore prossimale sono stati somministrati trattamenti per l'osteoporosi raccomandati, mentre nel braccio di controllo sono state fornite cure standard. L'esame esplorativo dei singoli fattori di rischio FRAX mostra che l'efficacia dello screening è stata particolarmente influenzata dalla presenza dei due principali fattori di rischio clinici, quali frattura pregressa e anamnesi parentale della frattura al femore prossimale, nel gruppo ad alto rischio.
Pedrazzoni, 2011 Italia	Inoltre, uno studio italiano (Pedrazzoni, 2011), con l'obiettivo di stimare il rischio assoluto di frattura in una coorte di donne in post-menopausa attraverso la versione italiana dell'algoritmo FRAX, usando la misura BMD del collo del femore e altri 3 fattori di rischio clinici validati a livello internazionale quali storia precedente di frattura da fragilità, storia familiare di frattura del femore prossimale e fumo attuale, ha mostrato una prevalenza di fratture pregresse (non limitate alle fratture da fragilità) del 27% e che la storia di fratture precedenti aumentava progressivamente con l'età, mostrandosi così il fattore di rischio più frequente specialmente dopo i 65 anni.

In generale, è stato stimato che una precedente frattura da fragilità possa essere associata a una probabilità a 10 anni di una frattura osteoporotica maggiore del 16% (Kanis, 2020),

Tuttavia, lo strumento ha diverse limitazioni:

- Le stime FRAX delle probabilità di frattura a 10 anni del femore prossimale e delle principali fratture osteoporotiche risultano sottostimate in presenza di uso cronico di glucocorticoidi ad alte dosi (> 7,5 mg di prednisone ogni giorno), esposizione ad alcol e tabacco in eccesso, e a causa della mancanza di informazioni relative alla dose-risposta per diversi fattori di rischio (Liu, 2019; Mitchell, 2013).
- Altre malattie che causano l'osteoporosi secondaria come iperparatiroidismo primario, ipertiroidismo, sindrome di Cushing e connettività, non vengono prese in considerazione. Inoltre, è probabile che alcune cause dell'osteoporosi secondaria (ad esempio la malattia infiammatoria intestinale) influenzino il rischio di frattura con meccanismi parzialmente indipendenti dalla BMD portando ad una sottostima del rischio di frattura (Osteoporosis, 2017). È pertanto necessario indagare sull'accuratezza del FRAX nella previsione del rischio di frattura in pazienti con cause di

osteoporosi secondaria e stabilire se il loro effetto sul rischio di frattura è mediato esclusivamente da effetti sulla BMD (Osteoporosis, 2017).

- È stato dimostrato come il rischio di fratture dipenda dal tipo (il FRAX non distingue una pregressa frattura di costa da una di femore) e dal numero di fratture precedenti, e che le fratture dell'omero e del femore prossimale siano le più predittive dell'insorgenza di fratture future rispetto ad altri siti (Baim, 2012). Non sono inoltre considerate le fratture vertebrali morfometriche multiple (Baim, 2012). Ad oggi, non sono disponibili dati sufficienti per l'adeguamento degli attuali modelli FRAX con informazioni sul numero, sul sito e sulla gravità delle fratture passate.
- Lo strumento FRAX non considera la storia parentale di frattura da fragilità, se non del femore prossimale.
- Inoltre, include solamente variabili dicotome, con conseguente mancanza di dettagli per la valutazione del rischio di fratture (Kanis, 2013a): questo approccio restrittivo può ostacolare in modo significativo la potenziale riduzione delle fratture da fragilità (FF) ricorrenti (Roux, 2014) che i programmi di intervento post-frattura da fragilità (come le Fracture Liaison Service) vogliono ottenere (Akesson, 2013).
- In più, nell'algoritmo FRAX, l'aumento del rischio di fratture successive dopo una frattura iniziale è considerato costante nel tempo; ne deriva che il calcolo su un periodo di 10 anni non tiene conto della variabilità temporale del rischio di frattura (van den Bergh, 2010), come è stato dimostrato per ripetute fratture vertebrali, non vertebrali e del femore prossimale (van Geel, 2009).
- Non viene considerata la storia di caduta del paziente, (Kanis, 2013a; Mitchell, 2013) la quale può avere un impatto significativo sul rischio di frattura.
- Il FRAX non è stato esaminato nei pazienti trattati e non è noto se la capacità dei fattori di rischio clinici con o senza misurazione della BMD di prevedere il rischio di fratture sia simile nei pazienti non trattati e trattati (Osteoporosis, 2017).
- Il rischio di frattura è sottostimato negli individui con scarsa aspettativa di vita, come i fragili e gli anziani (Beaudoin, 2019).
- È possibile che l'algoritmo FRAX porti ad una sottostima del rischio di frattura perchè non considera nessuna alterazione microstrutturale dell'osso. Il FRAX potrebbe essere integrato con il "Trabecular Bone Score" (TBS) nella stima del rischio di fratture, in particolare quando si verificano concomitanti trattamenti o patologie, come l'eccesso di corticosteroidi cronici, diabete di tipo 2 e iperparatiroidismo primario (Hans, 2017; Harvey, 2015), ma l'utilità dell'uso dell'integrazione del FRAX con TBS nella pratica clinica non è sino ad ora dimostrata.
- Il FRAX non prevede alcuni fattori di rischio recentemente riconosciuti dall'AIFA con la Nota 79.

Per questi molteplici limiti il FRAX in Italia è utilizzato poco e sempre meno (Borgström, 2020), anche perché in Italia è disponibile un'alternativa, il DeFRA, algoritmo più dettagliato, più aggiornato e più coerente con le indicazioni delle Autorità Sanitarie italiane.

2.4.1.2. DeFRA

Una versione più dettagliata del FRAX, il DeFRA, è stata sviluppata in Italia dalla Società Italiana per Osteoporosi, Metabolismo Minerale e Malattie dell'Osso (SIOMMMS) in collaborazione con la Società Italiana di Reumatologia (SIR) (Adami, 2010). Il DeFRA, disponibile online (https://defra-osteoporosi.it/) per tutti i medici, consente l'uso di variabili graduate (non dicotomiche) per alcuni fattori di rischio, come ad esempio il numero delle pregresse fratture da fragilità, e distingue il sito delle fratture (vertebrali, femorali o non vertebrali-non femorali). Inoltre, comprende la misura della BMD della colonna vertebrale oltre che di quella del femore. Il DeFRA, essendo più dettagliato, si è dimostrato più accurato del FRAX nella valutazione integrata dei molteplici fattori di rischio clinici (Bonaccorsi, 2015; Bonaccorsi, 2018) ed è risultato in grado di indicare e valutare l'appropriatezza del trattamento farmacologico (Adami, 2020a; Adami, 2020b; Adami, 2020d; Adami 2020e).

L'algoritmo DeFRA è stato recentemente aggiornato (DeFRAcalc79) sulla base delle ultime indicazioni delle Autorità Sanitarie italiane. In questa versione del tool di calcolo sono stati rivisti alcuni fattoriali dell'algoritmo matematico e sono stati considerati i nuovi fattori di rischio per frattura ed i criteri per il trattamento farmacologico sulla base della Nota 79 dell'AIFA (http://www.agenziafarmaco.gov.it/content /nota-79) che regola la rimborsabilità del farmaco. In pratica, l'algoritmo, espresso come diagramma di flusso nell'ultima versione della Nota 79 dell'AIFA, è stato trasformato in un algoritmo matematico ed informatizzato.

L'algoritmo DeFRACalc79 tiene in considerazione numerose variabili cliniche oltre al dato densitometrico:

- T-score femore e/o T-score colonna lombare;
- Sesso;
- Stato menopausale;
- Età;
- Peso e altezza;
- Storia familiare di frattura del femore o di vertebra;
- Pregresse fratture vertebrali o femorali da fragilità (come variabile semiquantitativa: Nessuna, 1, 2, >2, nuova frattura nonostante il trattamento con farmaci anti-osteoporotici per almeno 12 mesi con sufficiente aderenza al trattamento);
- Pregresse fratture non vertebrali non femorali;
- Assunzione di terapia ormonale adiuvante per il carcinoma mammario o prostatico;
- Assunzione di terapia con corticosteroidi (> 3 o ≥12 mesi, più di 5 mg di prednisone o equivalente/die);
- Presenza di comorbosità che inducono un aumentato rischio di fratture (artrite reumatoide e altre malattie del tessuto connettivo, malattia polmonare ostruttiva cronica, malattie infiammatorie intestinali, morbo di Parkinson, sclerosi multipla, infezione da virus dell'immunodeficienza umana, diabete e grave handicap fisico).

Il DEFRAcalc79 consente ai medici di conoscere in pochi secondi (Adami, 2020a; Adami, 2020b):

- il posizionamento del paziente in termini di rischio di fratture maggiori da fragilità nei prossimi anni, classificandolo in una fascia di rischio basso, alto o molto alto;
- se il paziente è eleggibile alla Nota 79;
- qual è il trattamento indicato di I linea, II od eventualmente III linea;
- qual è il medico competente, MMG e/o Specialista.

Le ulteriori potenzialità dell'uso nella pratica clinica del DeFRAcalc79, oltre alla semplificazione dell'applicazione della Nota 79 a vantaggio di un più diffuso e corretto accesso del paziente al trattamento dell'osteoporosi, sono molteplici. Si pensi alla possibilità di raccogliere dati clinici, quali ad esempio la prevalenza dei vari fattori di rischio per frattura (Adami, 2020a), attualmente non valutabili dall'OSMED, oppure alla possibilità di verificare e d'altra parte garantire l'appropriatezza del trattamento senza dover ricorrere alla compilazione di piani terapeutici cartacei o web-based. L'applicazione del DeFRAcalc79 potrebbe, inoltre, contribuire all'educazione del paziente ed all'attività di counseling, mediante la visualizzazione del suo posizionamento in termini di rischio di frattura, favorendo la sua aderenza al trattamento, oggi gravemente carente. Il DeFRAcalc79 potrebbe essere utilizzato anche per migliorare l'interazione MMG/Specialista, chiarendo le rispettive competenze e razionalizzando i criteri di accesso agli ambulatori specialistici, con conseguente riduzione delle liste d'attesa. Inoltre, il DeFRAcalc79 è in grado di valutare più accuratamente il rischio del paziente secondo i criteri della Nota79 meglio dell'attuale diagramma di flusso, poiché l'algoritmo matematico sotteso può integrare il peso dei molteplici e concomitanti fattori evidenziando un elevato rischio. È in corso un ulteriore aggiornamento del DefraCalc79 che considera anche il particolare rischio dovuto ad una frattura recente.

2.4.1.3. FRA-HS

Un altro algoritmo validato e adattato rispetto al modello FRAX per la valutazione del rischio di fratture è il punteggio FRActure Health Search (FRA-HS), che basa il calcolo dei vari indicatori sulla popolazione di riferimento del data base Health Search, interamente alimentato da dati sulla popolazione italiana afferente ai medici di medicina generale (SIMG Sicilia, 2016). È stata selezionata una coorte di pazienti tra i 50 e gli 85 anni nel database Health Search nel periodo tra il 1° gennaio 1999 al 31 dicembre 2002. Ogni fattore di rischio come genere, età, fumo, BMI, abuso di alcool, precedente frattura osteoporotica, artrite reumatoide, osteoporosi secondaria, uso di corticosteroidi a lungo termine veniva registrato e quindi associato, considerando la mortalità, al rischio di frattura osteoporotica. Lo score ha mostrato una buona capacità predittiva per le fratture del femore, distinguendo in modo accurato i soggetti con e senza frattura (capacità discriminante) e non risultando molto distante dal rischio osservato (calibrazione) (SIMG Sicilia, 2016). Nel complesso, tale algoritmo ha un'accuratezza accettabile, dovuta principalmente alle sue prestazioni per le fratture del femore nelle donne. Inoltre, la maggiore precisione predittiva osservata per le donne sembra sia coerente con quella osservata per il punteggio FRAX (Kanis, 2008a; McCloskey, 2009). In particolare, lo score Fra-HS, rispetto al FRAX, può avere maggior validità nella popolazione italiana nel setting delle cure primarie, proprio perché ottenuto da una popolazione rappresentativo di tale popolazione. Questo strumento produce un valore che non solo permette i medici di allertarsi in caso

di pazienti che già necessitino di terapia, ma li guida anche nel caso ci sia necessità di una procedura di approfondimento diagnostico come la densitometria ossea. Tale algoritmo è integrato nella cartella informatizzata usata dai medici di medicina generale e quindi di uso immediato su tutta la popolazione che accede alle cure primarie (Michieli 2018).

Il FRA-HS ha tuttavia dei limiti importanti:

- come riconosciuto dagli Autori, non predice in maniera abbastanza accurata le fratture maggiori;
- non considera la familiarità per frattura e molti altri fattori di rischio, tra cui quelli recentemente riconosciuti da AIFA;
- fornisce indicazioni non aggiornate e non coerenti con le attuali disposizioni delle Autorità Sanitarie e quindi poco utili nella pratica clinica.

2.4.2. Letteratura di predizione del rischio nei soggetti con frattura

2.4.2.1. Rischio in pazienti con pregresse fratture maggiori

2.4.2.1.1. Omero prossimale

Le fratture dell'omero prossimale rappresentano un sottoinsieme unico di fratture osteoporotiche; fino al 73% di queste fratture si verificano nelle donne, rendendole la seconda frattura più comune degli arti superiori (Karagas, 1996; Palvanen, 2006; Seeley, 1991). Inoltre, la frattura dell'omero prossimale sembra essere un fattore di rischio per l'insorgenza di successive fratture comprese quelle al femore (Lauritzen, 1993; Robinson, 2002).

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità** **Età reclutamento soggetti**	**Rischio di rifrattura**
Clinton, 2009 America; n=8.049 **donne over-65 anni**	Delle 321 donne che hanno sostenuto una frattura all'omero prossimale, il 13,7% (44) ha subito una successiva frattura del femore, con un tasso d'incidenza della seconda frattura pari a 13,9*1.000 anni-persona. Inoltre, la prima frattura all'omero prossimale risulta associata ad un incremento del rischio di frattura del femore prossimale dell'83%: considerando diverse variabili, quali la BMD, le recenti cadute e precedenti fratture non omerali, si è rilevato un rischio (HR) di successiva frattura del femore prossimale pari a 1,57 (95% CI: 1,12-2,19), ed un rischio di sviluppare una nuova frattura al femore prossimale nel primo anno sei volte superiore.
Dang, 2019 America; n=1.059.212 **over-65 anni**	Il 13,2% dei soggetti con iniziale frattura all'omero prossimale ha sostenuto una seconda frattura entro il terzo anno di follow-up. A 3 anni dal follow-up, le fratture più comunemente riscontrate dopo la frattura iniziale dell'omero prossimale sono state al femore prossimale (52,3%) e all'omero prossimale stesso (27,8%).

I risultati di questi studi hanno implicazioni importanti per la valutazione clinica, il trattamento e la prevenzione di fratture future in pazienti che hanno subito una frattura omerale prossimale. Essi mostrano, infatti, che il periodo più pericoloso per una successiva frattura del femore prossimale è entro un anno dopo la frattura indice e quindi l'intervento a seguito di una frattura omerale deve essere avviato tempestivamente per ridurre il rischio di fratture successive (Clinton, 2009).

2.4.2.1.2. Polso

L'incidenza della frattura del polso e dell'avambraccio distale aumenta esponenzialmente con l'età tra le donne di 50 anni (Amin, 2014; Jones, 1994; Melton, 2010; Orces, 2011; Owen, 1982; Rosengren, 2015). Le fratture del polso rappresentano la tipologia più comune di frattura clinica tra le donne statunitensi di età inferiore ai 65 anni (Black, 2000; Cerocchi, 2013; Crandall, 2015), e, in particolare, la frattura del radio distale è in genere la prima e più comune frattura da fragilità, tipicamente causata da una caduta su una mano tesa (Bonafede, 2013; Dewan, 2018). Inoltre, le fratture del polso sono associate a un importante declino funzionale (Edwards, 2010) per questo motivo, comprendere la

frequenza, le tempistiche e la severità delle successive fratture è da considerarsi un'opportunità sia dal punto di vista economico che clinico per ridurre l'incidenza di una successiva e più grave frattura (Crandall, 2015), soprattutto del femore prossimale (Johnson, 2017).

Una meta-analisi del 2017 (Johnson, 2017) ha rilevato, tra le donne, un rischio (RR) di frattura del femore prossimale a seguito di frattura del polso pari a 1,43 (95% CI:1,27-1,60) mentre negli uomini non è stato rilevato un significativo incremento del rischio (RR: 2,11; 95% CI: 0,93–4,85).

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità** **Età reclutamento soggetti**	**Rischio di rifrattura**
Haentjens, 2004 America; n=8.475 **donne over-50 anni**	A seguito di frattura di Colles, il rischio attribuibile alla frattura di Colles di successiva frattura al femore prossimale comporta un aumento del 4% (13% -9%). Ad ogni età, il rischio attribuibile di frattura al femore prossimale è, in media, 6% dopo la frattura di Colles.
Schousboe, 2005 America; n=9.704 **donne over-65 anni**	Lo studio riporta una associazione significativa tra frattura del polso e successiva frattura vertebrale (OR: 1,36; 95% CI: 1,02–1,81), simile in donne con osteopenia (OR: 1,34; 95% CI: 0,88-2,05) e osteoporosi (OR: 1,41; 95% CI: 0,91–2,17). Inoltre, è stata rilevata un'associazione anche con successiva frattura al femore prossimale (HR: 1,12; 95% CI: 0,92–1,38), nello specifico in donne con osteoporosi (OR: 1,48; 95% CI: 1,07–2,05) ma non nei sottogruppi con osteopenia (OR: 0,99; 95% CI: 0,73 –1,35) o normale BMD (OR: 0,37; 95% CI: 0,09–1,56).
Barrett-Connor, 2008 America; n=5.995 **donne over-50 anni**	A seguito di una frattura del polso, è stato evidenziato un rischio più che raddoppiato di qualsiasi futura frattura osteoporotica. Nello specifico, il rischio (RR) di manifestare successiva frattura è pari a 1,9 per il femore prossimale (95% CI: 1,5-2,3); 1,6 per la costa (95% CI: 1,3-2,0); 1,3 per la colonna vertebrale (95% CI: 1,0-1,6); 3,8 per il polso (95% CI: 3,3-4,3) e 2,7 per l'avambraccio (95% CI: 2,1-3,5). Tuttavia, la durata dello studio era di soli 3 anni e una descrizione dettagliata dei siti specifici di fratture anatomiche delle fratture successive non è stato fornito.
Hodsman, 2008 America; n=21.432 **donne over-45 anni**	Dallo studio emerge un rischio significativo di sviluppare successive fratture osteoporotiche (HR: 1,58; 95% CI: 1,29-1,93) a seguito di una frattura al polso, con un rischio a 10 anni di successiva frattura osteoporotica del 14,2% (95% CI: 11,9 -16,5).
Crandall, 2015 America; n=160.930 **donne 50-79 anni**	A 10 anni dalla frattura del polso, una seconda frattura è stata riscontrata per: colonna vertebrale clinica 6,8%, omero 6,0%, frattura dell'estremità superiore (non polso) 9,4%, estremità inferiore (non femore prossimale) 12,6% e femore prossimale 4,9 %. Considerando l'età, l'etnia e l'indice di massa corporea, l'incidenza di qualsiasi frattura (non del polso) tra coloro che avevano subito una frattura del polso rispetto ai soggetti che non l'avevano subita (HR: 1,42; 95% CI: 1,16–1,74). Considerando anche la BMD al collo del femore, permane una associazione significativa (HR: 1,30; 95% CI: 1,06–1,59) tra frattura del polso e successiva frattura (non del polso). Inoltre, è stato

	riscontrato un rischio di manifestare una successiva frattura alla colonna vertebrale (HR: 1,4; 95% CI: 1,32–1,66), omero (HR: 1,78; 95% CI: 1,57–2,02), e femore prossimale (HR: 1,50; 95% CI: 1,32–1,71).
Bynum, 2016 America; n=273.330 **66-99 anni**	È stato rilevato un rischio di una seconda frattura pari a 43% di femore prossimale seguito dal 22% di omero.
Bozkurt, 2018 Turchia; n=142 **età media 79 anni**	A seguito di frattura del radio distale, è stata più comunemente osservata la frattura al femore prossimale (31,3%).
Dewan, 2018 Canada; n=191 **donne 50-80 anni**	Durante il follow-up di 4 ± 1 anni, il 19% dei pazienti con precedente frattura del radio distale ha sperimentato una seconda frattura osteoporotica: 6% una frattura del polso e 13% ad altri siti. Questo studio mostra che la maggior parte delle seconde fratture osteoporotiche in seguito a una frattura del radio distale si sono sviluppate nelle estremità superiori, tuttavia, questi risultati sono in contrasto con quanto riscontrato da precedenti studi, che suggeriscono una prevalenza più elevata per le successive fratture del femore e vertebrali (Barrett-Connor, 2008; Crandall, 2015).
Kanis, 2018 Islanda; n=18.872 **32-60 anni**	Lo studio mostra che degli individui con frattura del polso (2364 fratture), il 31% ha sostenuto la successiva frattura entro 1 anno dalla frattura indice, con un rischio immediatamente successivo di manifestare frattura dell'omero (HR: 3,5; 95% CI: 2,7-4,5), diminuendo progressivamente a 10 anni a 1,5.
Roux, 2018 Canada; n=265 **over-50 anni**	Il rischio di successiva frattura in seguito a una frattura al polso risulta pari a 3,3% a un anno, a 9,0% a due anni e dopo un periodo di follow-up di 4 anni, il rischio di sostenere successive fratture risulta pari al 13,4% quando si combinano sia fratture minori che maggiori, e al 8,6% considerando solo le MOF.

2.4.2.1.3. Colonna Vertebrale

I rischi associati a future fratture in seguito a fratture della colonna vertebrale possono variare in modo significativo da studio a studio a seconda dei metodi utilizzati per identificare una frattura vertebrale: alcuni studi identificano solo fratture vertebrali cliniche, mentre altri si affidano alla valutazione di routine con ripetuti esami radiografici (Warriner, 2011).

Una sintesi della letteratura (Klotzbuecher, 2000) ha mostrato come le associazioni più forti siano state osservate tra fratture vertebrali precedenti e successive: le donne con fratture vertebrali preesistenti avevano un rischio circa 4 volte maggiore di successive fratture vertebrali e 2 volte per rifratture in altro sito osseo rispetto alle donne senza fratture precedenti. Questo rischio aumenta con il numero di fratture vertebrali precedenti, inoltre, gli studi su donne in peri- e post- menopausa con precedenti fratture hanno mostrato un rischio 2,0 (95% CI: 1,8-2,1) volte maggiore di fratture successive rispetto alle donne senza fratture precedenti.

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità** **Età reclutamento soggetti**	**Rischio di rifrattura**
Lindsay, 2001 Nord America, Europa, Australia e Nuova Zelanda; n=2.725 **donne con età media 74 anni**	Lo studio ha mostrato come il rischio di sostenere una frattura vertebrale aumenti alla presenza di fratture prevalenti vertebrali, specialmente ad un anno dalla precedente.
van Staa, 2002a UK; n=222.369 **over-20 anni**	In questo studio, i pazienti sono stati divisi in tre gruppi in base all'età: dai 65 ai 74 anni, dai 75 agli 84 anni, e 85 anni e più. All'interno di questi gruppi, il rischio di qualsiasi seconda frattura era più alto negli uomini dai 65 ai 74 anni (RR: 7,8; 95% CI: 5,8-10,3) e il più basso nelle donne di età di 85 anni o più (RR, 2,0; 95% CI: 1,7–2,4).
Haentjens, 2004 America; n=8.475 **donne over-50 anni**	A seguito di una frattura della colonna vertebrale, il rischio di frattura al femore prossimale è, in media, dell'8%. A qualsiasi data età, i rischi a 5 e 10 anni sono più alti tra le donne con una storia di frattura alla colonna vertebrale rispetto a quelle con una precedente frattura di Colles.
Johnell, 2004 Svezia; n=1.918 **60-80 anni**	Dopo 5 anni dalla precedente frattura vertebrale, il rischio di frattura è rimasto significativamente più elevato per le rifratture della colonna vertebrale (ad eccezione degli uomini di 80 anni di età), e per le successive fratture del femore prossimale (negli uomini e le donne di età compresa tra 60 anni e 80 anni).
Center, 2007 Australia; n=4.005 **over-60 anni**	Per le donne con 16 anni di follow-up, il rischio di una futura frattura si è mostrato essere associato alla presenza di fratture prevalenti in quasi tutti i siti (RR: 2,52; 95% CI: 1,99-3,19).
Johnell, 2001 Svezia; 28.869 **over-50 anni**	Dopo il primo anno dal ricovero per frattura vertebrale è stato riscontrato un marcato aumento dell'incidenza di successive fratture del femore prossimale e di altre fratture sia negli uomini che nelle donne. Il rischio relativo per una frattura incidente rispetto alla popolazione generale risulta per tutte le età più alto a 6 mesi (3,9–48,7) rispetto a 4 anni (1,4-15,2), negli uomini (5,6–48,7) rispetto alle donne (3,9–32,0) e nei pazienti giovani che negli anziani.
Morin, 2014 Canada; n=39.991 **donne over-45 anni**	È stato rilevato un rischio di sviluppare una successiva MOF pari a 2,08 (95% CI: 1,72–2,53).
Bozkurt, 2018 Turchia; n=142 **età media 79 anni**	A seguito di frattura vertebrale è stata più comunemente osservata una frattura al femore prossimale (31,3%).

Kanis, 2018 Islanda; n=18.872 **32-60 anni**	Sono state più comunemente osservate rifratture alla colonna vertebrale per lo stesso sito con un rischio (HR) di rifrattura immediatamente successivo pari a 6,6 (95% CI: 5,1-8,6) rispettivamente 6 volte superiore negli uomini e 3 volte nelle donne, anche se con l'avanzare dell'età il rischio sembra diminuire.
Balasubramanian, 2019 America; n=377.561 **donne over-65 anni**	Tra le donne di età compresa tra 65 e 74 anni, il 14% ha subito una frattura entro 1 anno dalla prima frattura vertebrale. I rischi erano più elevati specialmente a 1 e 2 anni rispettivamente del 14% e del 26% nelle donne di età ≥ 75 anni. Il rischio a 5 anni di fratture successive dopo una frattura vertebrale clinica iniziale per le donne tra 75 e 84 anni era del 42% ed era paragonabile a quello tra le donne ≥ 85 anni (38%). Ad esempio, nelle donne di età ≥ 75 anni con fratture vertebrali, il rischio di 1 anno di frattura del femore prossimale era ≥ 3%. Nelle donne di tutte le età con fratture vertebrali il rischio di successiva frattura del femore prossimale entro 2 anni era ≥ 3%.
Dang, 2019 America; n=1.059.212 **over-65 anni**	Tra i pazienti con frattura da compressione vertebrale, il 13,8% ha avuto una seconda frattura entro il terzo anno di follow-up, in particolare il 48,2% del femore prossimale seguito da rifrattura da compressione vertebrale pari a 39,4%.
Kanterewicz, 2019 Spagna; n=2.510 **donne 59-70 anni**	L'incidenza delle fratture vertebrali nelle donne con precedente frattura vertebrale è stata del 24,5%, mentre per le donne senza precedente frattura vertebrale è stata del 5,8% (p <0,05).
Ma, 2019 Cina; n=586 **over-50 anni**	Durante il follow-up di 72 mesi, il 51,35% (285) dei pazienti con precedente frattura vertebrale ha manifestato una rifrattura (243 vertebrale, 16 del femore, 11 dell'omero prossimale, 8 del radio distale, 7 altri).

2.4.2.1.4. Femore Prossimale

I pazienti con frattura del femore risultano in media più anziani, con maggiori comorbosità e maggiore probabilità di morte entro un anno dalla frattura dell'indice (Bynum, 2016).

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità** **Età reclutamento soggetti**	**Rischio di rifrattura**
Dretakis, 1998 Grecia; n=1.685 **età media 78,3 anni**	La prima frattura nel gruppo bilaterale era cervicale nel 36% dei casi e trocanterica nel 64% dei casi mentre quando si è verificata la seconda frattura, sono state osservate fratture trocanteriche nel 70,5% e fratture cervicali nel 29,5%. Inoltre, il 92% delle fratture trocanteriche e il 68% delle fratture cervicali sono state seguite da una seconda frattura di femore prossimale per lo stesso sito, più grave rispetto la precedente. Nel gruppo bilaterale l'intervallo

	mediano tra la prima e la seconda frattura di femore prossimale era di 24 mesi e il 75% della frattura controlaterale si è verificata in 48 mesi.
Colón-Emeric, 2003 UK; n=549 **età media 81 anni**	Il tempo medio corrispondente alla seconda frattura è stato di 305 giorni: l'1,3% ha manifestato una frattura controlaterale del femore prossimale entro 90 giorni, il 3,3% entro 1 anno e il 5,3% entro 2 anni.
Hasserius, 2003 Svezia; n=196 **età media 77 anni**	Si è verificato un elevato rischio di deformità vertebrale sia negli uomini, OR 3,6 (95% CI: 1,9–6,6) che nelle donne, OR 2,6 (95% CI: 1,7–4,1).
Johnell, 2004 Svezia; n=1.918 **60-80 anni**	Una precedente frattura al femore prossimale risulta essere un fattore di rischio significativo per un ulteriore frattura nello stesso sito sia negli uomini che nelle donne indipendentemente dall'età, e per una futura frattura dell'avambraccio negli uomini di età compresa tra 60 e 80 anni. Inoltre, all'età di 60 anni, dopo una precedente frattura al femore prossimale, si sono riscontrate più frequentemente successive fratture alla colonna vertebrale sia negli uomini che nelle donne.
Yamanashi, 2005 Giappone; n=714 **over-65 anni**	Il rischio di rifrattura pare più elevato nell'anno successivo alla frattura indice, con un picco (44% dei soggetti) all'ottavo mese. Il 53% delle fratture indice è risultata di tipo trocanterica, ed il 47% di tipo cervicale. Di queste il 79% e il 71% rispettivamente è stata seguita da seconda frattura dello stesso tipo.
Nymark, 2006 Danimarca; n=9.990 **over-50 anni**	Il tasso di incidenza di seconda frattura del femore prossimale risulta essere di 2,37 e 2,93 per 1.000 anni-persona rispettivamente nelle donne e negli uomini. Di tutte le successive rifratture, il 50% si sono verificate entro i 12 mesi negli uomini ed entro i 19 mesi nelle donne.
Berry, 2007 America; n=481 **28-62 anni**	Durante il follow-up di circa 4 anni (4,2, IQR: 1,4 – 8,9), il 14,8% dei soggetti ha sperimentato una seconda frattura al femore prossimale, e di questi il 92% controlaterale rispetto alla precedente, mentre l'incidenza di una seconda frattura ipsilaterale è stata 2,3*100 anni-persone: con un'incidenza due volte superiore nelle donne rispetto agli uomini (2,5*100 anni-persona vs. 1,3*100 anni-persona) A seguito della prima frattura, il 2,5% dei soggetti (3,1% delle donne) ha subito una seconda frattura entro 1 anno, il 5,7% entro 3 anni e l'8,2% (9,7% delle donne) entro 5 anni. Inoltre, lo studio mostra come il rischio di sostenere una seconda frattura al femore prossimale aumenti all'aumentare dell'età: ogni 5 anni d'età rispetto alla frattura indice, il rischio (HR) di sostenere una nuova frattura è pari a 1,5 (95% CI: 1,1-1,8).
Melton, 2009 America; n=2.752 **età media 83 anni**	Il tempo medio tra la prima e la seconda frattura del femore prossimale è stato di 3,9 anni (4,0 anni nelle donne; 3,4 negli uomini). Il 9% dei soggetti che ha subito una prima frattura al femore prossimale nel periodo 1980-2006, ha subito una frattura ricorrente per lo stesso sito osseo (10% nelle donne e 5% negli uomini), di cui il 23% si è verificato entro un anno dalla prima frattura ed il 70% nei primi cinque anni.

Ryg, 2009 Danimarca; n=169.145 **50 - 89 anni**	Tra i soggetti reclutati nello studio con età compresa tra i 50 e i 59 anni, il 14,3% degli uomini e il 19,4% delle donne ha manifestato una seconda frattura. Così, tra i soggetti con età compresa tra 80 e 89 anni, il 19,1% degli uomini e il 23,3% delle donne ha manifestato una seconda frattura.
Mitani, 2010 Giappone; n=400 **età media 83.1 anni**	Il rischio di rifrattura al femore prossimale risulta maggiore durante il primo anno dopo la frattura iniziale, con tempo medio tra le due di 23,5 ± 13,7 mesi. La seconda frattura si è verificata entro 1 anno nel 40,8% dei pazienti, entro 2 anni nel 67,3% dei pazienti e entro 3 anni nell'85,7% dei pazienti.
Hagino, 2012 Giappone; n=2.663 **over-65 anni**	La successiva rifrattura a qualsiasi sito è avvenuta nel 43,1% dei casi nei 6 mesi successivi alla frattura indice, e nel 57,5% dei casi entro 8 mesi, mentre la rifrattura al femore prossimale è avvenuta entro 6 mesi nel 52% dei casi, e nel 62% entro 8 mesi. L'incidenza di frattura a qualsiasi sito, e allo stesso sito a seguito di una precedente frattura al femore prossimale risulta rispettivamente pari a 70 e 34*1.000 anni-persona. Nel 75,3% dei casi la rifrattura del femore prossimale si è verificata controlaterale rispetto alla prima, e nel 63,3% dei casi il tipo di frattura è risultata simile alla precedente.
Gonnelli, 2013 Italia; n=689 **over-60 anni**	Il 54,7% dei soggetti seguiti dallo studio presentava una o più fratture vertebrali, di cui il 13 ,7% (95) grave.
Norvegia; n=81.867 **over-50 anni**	Il tempo mediano tra la prima e la seconda frattura del femore prossimale è stimato a 1,5 anni nelle donne e 1,2 anni negli uomini, con un rischio (HR) di manifestare una rifrattura del femore prossimale pari a 1,40 (95% CI: 1,33–1,47) nelle donne rispetto agli uomini.
UK; n=30.156 **over-50 anni**	Nei soggetti con precedente frattura al femore prossimale reclutati nello studio, è' stato riscontrato, negli anni 2009-2010 rispetto agli anni 2000-2002, un incremento del rischio annuale di successiva MOF (HR: 1,44; 95% CI: 1,12–1,83) e di rifrattura presso un altro sito osseo (HR: 1,80; 95% CI: 1,58–2,06).
Morin, 2014 Canada; n=39.991 **donne over-45 anni**	Nei soggetti dello studio con precedente frattura al femore prossimale, il rischio (HR) di futura MOF risulta pari a 1,27 (95% CI: 1,05-1,53).
Bynum, 2016 America; n=273.330 **66-99 anni**	La rifrattura più comunemente verificata entro l'anno da una frattura indice a qualsiasi sito è stata al femore prossimale (65%). Il tasso di successiva frattura al femore prossimale risulta pari a 7,38*100.000 anni-persona.
Chen, 2017b Cina; n=161.934 **over-50 anni**	L'intervallo mediano tra la prima e la seconda frattura al femore prossimale risulta pari a 2,1 anni. Di fatto, circa la metà delle rifratture si è verificata entro i primi 3 anni dalla frattura indice: a seguito di una prima frattura, il 27% delle fratture ricorrenti si sono verificate entro 1 anno e il 75% entro i primi 5 anni negli uomini, rispetto al 23% entro 1 anno e 72% entro i primi 5 anni nelle donne. È stato riscontrato anche un più alto rischio di rifrattura nelle donne,

	pari a RR 1,25 (95% CI: 1,20-1,30) ed in generale un rischio più elevato nella fascia di età 70-80 anni (RR: 2,32; 95% CI: 2,12-2,54) e 80-90 anni (RR: 2,43; 95% CI: 2,22-2,67).
Johansson, 2017 Islanda; n=18.872 **30-60 anni**	Lo studio ha identificato 5.039 prime MOF (fratture vertebrali, dell'omero, dell'avambraccio distale o dell'estremo prossimale del femore), di cui il 26% al femore prossimale; così ha interessato il 18% delle 1.919 seconde MOF osservate.
Frederiksen, 2018 Danimarca; n=8.158 **over-50 anni**	Tra gli uomini con una precedente frattura di femore prossimale, è stata riscontrata una frequenza maggiore di ulteriore frattura ipsilaterale (6,8%).
Harvey, 2018 Australia; n=24.500 **over-65 anni**	Il tempo mediano alla seconda frattura del femore prossimale risulta più breve negli uomini (1,6 anni) rispetto alle donne (1,8 anni): il 2,9% degli individui ha sperimentato la seconda frattura entro un anno, il 6,1% entro 3 anni, l'8,1% entro 5 anni e il 9,7% entro 8 anni.
Mazzucchelli, 2018 Spagna; n=3.430 **over-45 anni**	Il rischio stimato di soffrire di successiva frattura del femore prossimale risulta elevato sia nelle donne (RR: 2,43; 95% CI: 2,08-2,81) che negli uomini (RR: 4,54; 95% CI: 3,02-6,58). Il follow-up mediano tra il primo e il secondo evento fratturativo del femore prossimale è pari a 3,7 (SD 3,2) anni.
Balasubramanian, 2019 America; n=377.561 **donne over-65 anni**	Nelle donne il rischio di rifrattura al femore prossimale entro due anni risulta superiore al 3%.
Yoshii, 2019 Giappone; n=1.073 **età media 85.71 anni**	La rifrattura del femore prossimale si è verificata a circa 13,29 mesi dalla precedente frattura, e in particolare il 66,7% delle rifratture si è verificato entro l'anno.
Shimodan, 2020 Giappone; n=4.764 **over-50 anni**	Il 4,1% dei soggetti inclusi nello studio ha manifestato una seconda frattura: il 2% entro un anno dalla frattura iniziale.

2.4.2.2. Rischio in pazienti con pregresse fratture minori

In generale, le fratture considerate minori in rapporto alla gravità del trauma, sono spesso seguite da una rifrattura minore (Mackey, 2007; Muschitz, 2017), soprattutto nelle donne in post-menopausa (Muschitz, 2017), con l'aumento dell'età (Muschitz, 2017) e del rischio di caduta (van der Vet, 2019). Così, i) donne over-80enni con frattura costale hanno mostrato un alto rischio di rifrattura (Center, 2007); ii) la frattura a radio/ulna ha comportato un alto rischio di rifrattura (Ahmed, 2013), ad esempio in soggetti over-65anni si è osservato un tasso elevato di frattura del femore entro i cinque anni dalla frattura indice (van Staa, 2002a) e di fratture vertebrali (Bozkurt, 2018); iii) dopo i 50 anni, le fratture

minori sono da considerare segnali importanti circa la futura insorgenza di fratture maggiori (Ahmed, 2013). Inoltre, sebbene il basso livello di BMD sia un buon indicatore del rischio di frattura, dato che è stato dimostrato che le fratture da fragilità minori si possano verificare prima che la BMD scenda al di sotto di -2,5 (Langsetmo, 2009; Warriner, 2011) la precedente frattura minore può essere considerata un campanello di allarme rispetto alla fragilità scheletrica (Huntjens, 2010; Langsetmo, 2009; Warriner, 2011), suggerendo la necessità di intraprendere una terapia preventiva (Center, 2007) al fine di ridurre l'ulteriore rischio di frattura e la mortalità prematura. (Ahmed, 2013).

Si definiscono, dalla più recente classificazione di Borgström (Borgström et al, 2020) fratture maggiori quelle che interessano l'estremo prossimale del femore, le fratture vertebrali, del polso e dell'omero prossimale. Le rimanenti fratture sono definite minori.

2.4.2.2.1. Avambraccio, Omero

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità** **Età reclutamento soggetti**	**Rischio di rifrattura**
Johnell, 2004 Svezia; n=1.918 **60-80 anni**	Il rischio di rifrattura era più alto immediatamente dopo la frattura all'omero, con una successiva diminuzione nel tempo. All'età di 60 anni, una precedente frattura dell'omero era associata a un rischio immediato di frattura del femore prossimale, dell'avambraccio o della colonna vertebrale mentre all'età di 80 anni, il rischio era più elevato solo per le successive fratture dell'avambraccio. Dopo 5 anni, il rischio di frattura è rimasto significativamente più elevato per successiva frattura del femore prossimale (negli uomini e donne di 60 anni), della colonna vertebrale (donne di 60 anni) o dell'avambraccio (solo per uomini). Tuttavia, tale studio presenta dei limiti, dati dal fatto che non è stato applicato un controllo per molti importanti fattori di rischio, come la densità minerale ossea.
Morin, 2014 Canada; n=39.991 **donne over-45 anni**	Considerando l'età e la misurazione BMD al collo del femore, emerge per le donne che hanno sostenuto una precedente frattura all'omero, il rischio (HR) di sostenere una successiva MOF pari a 1,70 (95% CI: 1,44–2,01).
Bynum, 2016 America; n=273.330 **66-99 anni**	Entro un anno dalla frattura del femore prossimale, rispettivamente il 52% ed il 16% dei soggetti ha manifestato una successiva frattura del femore prossimale e dell'omero.
Bozkurt, 2018 Turchia; n=142 **età media 79 anni**	La frattura più comunemente osservata, a seguito di frattura dell'omero, è stata quella del femore prossimale (15,6%).

Frederiksen, 2018 Danimarca; n=8.158 **over-50 anni**	Il 28% dei pazienti con fratture del femore prossimale (32% delle donne e il 19% degli uomini) aveva almeno un MOF nei 10 anni precedenti, di cui il 70% interessava le fratture dell'avambraccio e dell'omero.
Kanis, 2018 Islanda; n=18.872 **32-60 anni**	La frattura più comune dopo una frattura omerale riscontrata nello studio è stata la frattura del femore prossimale, seguita dalla frattura distale dell'avambraccio. Fra gli individui che hanno sostenuto una nuova frattura a seguito di frattura all'omero, il 41% delle nuove fratture si è verificato entro un anno dalla frattura indice, e in particolare il rischio (HR) di sviluppare una nuova frattura immediatamente successiva alla prima risulta pari a 5,6 (95% CI: 4,1-7,5). Nei soggetti dello studio con frattura indice all'avambraccio, seguiti al follow-up per 27 anni, si è riscontrato un elevato rischio di manifestare una successiva frattura dell'avambraccio distale, verificatasi entro l'anno successivo nel 31% dei casi (HR: 3,5; 95% CI: 2,7-4,5).
Balasubramanian, 2019 America; n=377.561 **donne over-65 anni**	Lo studio mostra che le donne, over-75 anni, con precedente frattura di radio/ulna o di omero hanno un rischio a due anni di frattura del femore prossimale maggiore del 3%.

2.4.2.2.2. Torace, Coste, Clavicola

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità** **Età reclutamento soggetti**	**Rischio di rifrattura**
TORACE	
Muschitz, 2017 Austria; n=433.499 **54 - 70 anni**	Del 12,1% degli uomini che ha presentato una successiva frattura, il 13,7% ha subito una nuova frattura al torace (clavicola, coste, scapola e sterno).
COSTE	
Ismail, 2006 36 centri europei; n=13.132 **over-50 anni**	Nello studio, tra le donne con una storia di precedente frattura costale, si mostra un maggior rischio di sostenere una successiva frattura degli arti (RR: 2,3; 95% CI: 1,3–4,0), con un rischio più elevato per l'estremo prossimale del femore (RR: 7,7; 95% CI: 2,3-25,9) e dell'omero (RR: 4,5; 95% CI: 1,4-14,6)
Center, 2007 Australia; n=4.005 **over-60 anni**	A seguito di una frattura costale, lo studio ha mostrato un maggior rischio di rifrattura nelle donne in qualsiasi sito osseo (RR: 1,84; 95% CI: 1,10-3,06).
Barrett-Connor, 2010 America; n=5.995	Lo studio ha mostrato come negli uomini la storia di frattura costale possa essere un forte predittore del rischio di una nuova frattura alla costa (RR: 2,71;

over-65 anni	95% CI: 1,6-3,95), dell'estremo prossimale del femore (RR: 2,05; 95% CI: 1,33-3,15) o del polso (RR: 2,06; 95% CI: 1,14-3,70).
Gehlbach, 2012 Australia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Spagna, Regno Unito e Stati Uniti; n=60.393 **donne over-55 anni**	Da informazioni raccolte tramite ad un questionario, fra le donne con precedente frattura alle coste è stato riscontrato un maggior rischio di rifrattura presso qualsiasi sito osseo (HR: 2,03; 95% CI: 1,79-2,31), e, in particolare, alla colonna vertebrale (HR: 2,28; 95% CI: 1,64-3,17).
Kim, 2017 Sud Corea; n=231 **over-50 anni**	Il 4,7% dei soggetti con diagnosi di frattura costale ha manifestato una successiva frattura osteoporotica vertebrale, dell'estremo prossimale del femore, della caviglia o del polso, sebbene pare che i pazienti con fratture alla costa non siano stati ben valutati per l'osteoporosi o il rischio di fratture successive. Negli anziani la frattura costale è un disordine comune associato ad un aumentato rischio di fratture successive. Tuttavia, non è noto se i pazienti che si presentano con una frattura costale siano ben valutati per l'osteoporosi e per il rischio di una successiva frattura.
Mai, 2018 Australia; n=2.041 **over-60 anni**	A seguito di una frattura costale, lo studio ha mostrato un'incidenza annua di 10,4 per 100 anni-persona di successiva rifrattura all'estremo prossimale del femore o alle vertebre.
CLAVICOLA	
Taylor, 2011 America; n=1.694.051 **over-65 anni**	Lo studio mostra l'associazione tra una precedente frattura della clavicola e una futura insorgenza di frattura vertebrale, dell'omero, radio distale/ulna, estremo prossimale del femore, tibia/perone e femore prossimale.
Balasubramanian, 2019 America; n=377.561 **donne over-65 anni**	Le donne con frattura di clavicola over-65 anni e le donne over-75 anni hanno un rischio di frattura del femore prossimale maggiore del 3% sia a un anno che a due.

2.4.2.2.3. Bacino

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità** **Età reclutamento soggetti**	**Rischio di rifrattura**
Keshishian, 2017 America; n=103.852 **donne over-65 anni**	A seguito di una frattura al bacino, l'aderenza al trattamento anti-osteoporotico è risultata strettamente associata al rischio di rifrattura.

Muschitz, 2017 Austria; n=433.499 **54 - 70 anni**	Del 16% delle donne dello studio che ha subito una rifrattura, il 17,2% ha mostrato una nuova frattura al bacino, e così del 12,1% degli uomini che ha mostrato una rifrattura, il 10,8% è stata al bacino. Inoltre, è stata riscontrata sia nelle donne (4) che negli uomini (5,3) una elevata probabilità di rifrattura nello stesso sito scheletrico (ipsi e controlaterale).
Balasubramanian, 2019 America; n=377.561 **donne over-65 anni**	Immediatamente a seguito della frattura al bacino, le donne di questo studio hanno mostrato un rischio di rifrattura più elevato, che continua ad aumentare nel tempo: nelle donne over-75 anni il rischio ad un anno, e in tutta la popolazione il rischio a due anni, di rifrattura del femore prossimale è risultato maggiore del 3%.

2.4.2.2.4. Tibia

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità** **Età reclutamento soggetti**	**Rischio di rifrattura**
Taylor, 2011 America; n=1.694.051 **over-65 anni**	Una precedente frattura di tibia/perone può essere associata a un'insorgenza maggiore di successiva frattura al femore prossimale, vertebrale, radio distale/ulna e alla caviglia.
Gehlbach, 2012 Australia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Spagna, Regno Unito e Stati Uniti; n=60.393 **donne over-55 anni**	Dalle informazioni ricavate tramite questionario si evince che le donne con una precedente frattura di tibia/perone hanno riscontrato un maggior rischio (HR: 1,44; 95% CI: 1,09-1,91) di sviluppare una rifrattura in determinati siti ossei quali femore, tibia/perone, caviglia/piede o rotula.
Balasubramanian, 2019 America; n=377.561 **donne over-65 anni**	Le donne over-75 anni con precedente frattura di tibia/perone hanno un rischio a due anni di frattura del femore prossimale maggiore del 3%.

2.4.2.2.5. Caviglia

Le fratture della caviglia sono associate a fattori di rischio diversi da quelli delle fratture osteoporotiche vertebrali e dell'estremo prossimale del femore (Olsen, 2013; Roux, 2018): i pazienti che hanno sviluppato una frattura alla caviglia a basso trauma risultano più giovani (Hasselman, 2003), con un indice di massa corporea più elevato e con più frequente esposizione al tabacco (Honkanen, 1998; Valtola, 2002).

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità** **Età reclutamento soggetti**	**Rischio di rifrattura**
Gunnes, 1998 Svezia; n=29.802 **donne 60-80 anni**	Lo studio mostra come una frattura alla caviglia possa aumentare il rischio di sviluppare una frattura a 5 anni del femore prossimale (OR: 1,59; 95% CI: 1,12-2,25) soprattutto tra gli under-70 enni (OR: 1,81; 95% CI: 1,02-3,19) e vertebrale (OR: 1,53; 95% CI: 1,13-2,07), soprattutto tra gli over-70 anni (OR: 1,49, 95% CI: 1,01-2,19). Il rischio è rimasto elevato per quest'ultima classe anche a 10 anni (OR: 1,5; 95% CI: 1,12-2,02).
Center, 2007 Australia; n=4.005 **uomini over-60 anni**	Gli uomini con precedente frattura alla caviglia hanno manifestato un aumentato rischio di rifrattura per qualsiasi sito osseo (RR: 4,59; 95% CI: 2,45-8,61).
Taylor, 2011 America; n=1.694.051 **over-65 anni**	Lo studio ha rilevato che una precedente storia di frattura della caviglia è associata all'insorgenza di una successiva frattura della colonna vertebrale, del radio distale/ulna, e di tibia/perone.
Gehlbach, 2012 Australia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Spagna, Regno Unito e Stati Uniti; n=60.393 **donne over-55 anni**	Da informazioni raccolte tramite ad un questionario, è stato riscontrato che le donne con precedente frattura alla caviglia hanno un maggior rischio di sviluppare una rifrattura presso qualsiasi sito osseo (HR: 1,42; 95% CI: 1,24-1,58).
Morin, 2014 Canada; n=39.991 **donne over-45 anni**	Considerando sia l'età che la BMD del collo del femore, nelle donne con precedente frattura alla caviglia è stata rilevata una associazione positiva (HR: 1,30; 95% CI: 1,08–1,57) rispetto all'insorgenza di future fratture maggiori osteoporotiche tra cui omero, avambraccio ed estremo prossimale del femore.
Bozkurt,2018 Turchia; n=142 **età media 79 anni**	Il 12,4% delle fratture al femore prossimale è stata osservata in seguito a frattura della caviglia.
Roux, 2018	In assenza di precedenti fratture da fragilità, si sono rilevati tassi di ricorrenza dopo una frattura alla caviglia pari a 0,4, 1,8 e 4,6% rispettivamente a 1, 2 e 4

Canada; n=265 **over- 50 anni**	anni. Tali tassi sono aumentati rispettivamente a 4,2, 17,2 e 22,1% nei pazienti con precedente frattura alla caviglia o altre fratture da fragilità.
Dang, 2019 America; n=1.059.212 **over-65 anni**	I pazienti con una precedente frattura della caviglia hanno mostrato più frequentemente una rifrattura alla caviglia a due anni, oppure una rifrattura alla caviglia (38,5%) o all'estremo prossimale del femore (39,9%) a tre anni dalla frattura indice.

2.4.2.3. Influenza del numero di fratture pregresse sul rischio di rifrattura

Da uno studio riportato nella meta-analisi di Klotzbuecher del 2000 (Klotzbuecher, 2000) si evince come tra donne con due o più precedenti fratture, il rischio di rifrattura sia più elevato (OR: 5,9; 95% CI: 2,60-13,44) rispetto alle donne senza una precedente frattura (Torgerson, 1996). La stessa meta-analisi ha riscontrato da tre diversi studi (donne di età 43-80 anni (Ross, 1991), donne con età media 65 anni (Ross, 1993), donne con età compresa tra 55-80 anni (Nevitt, 1999) come l'aumento del numero di precedenti fratture possa aumentare il rischio di sviluppare fratture vertebrali (Ross, 1991). Ciò suggerisce che nelle donne, la presenza di fratture multiple influenzi notevolmente il rischio di rifrattura indipendentemente dal sito di localizzazione delle stesse.

Inoltre, è stato riscontrato come il numero di precedenti deformità vertebrali possa aumentare il rischio di sviluppare una frattura del femore prossimale, o il manifestarsi di ulteriori deformità vertebrali (Black, 1999) negli over-50 anni (Ismail, 2001) e nelle donne con più di 65 anni (Black, 1999). Lo studio di Delmas del 2003 (Delmas, 2003) evidenzia nelle donne di età media pari a 65 anni, una associazione significativa tra il numero di precedenti fratture vertebrali (0,1,2, ≥3) e l'insorgenza di nuove fratture vertebrali a 3 anni, anche se ciò non è stato rilevato per le successive fratture non vertebrali. In particolare, lo studio riporta che nelle donne che hanno sperimentato 3 o più fratture vertebrali prevalenti, il rischio di nuove fratture vertebrali a 3 anni di distanza è del 36,2%, con frequenza significativamente più elevata di quella osservata nelle donne con 0, 1 o 2 fratture vertebrali al basale. Inoltre, lo studio di Lindsay del 2001 (Lindsay, 2001) evidenzia come nelle donne con più di 70 anni, le fratture vertebrali multiple possano aumentare notevolmente il rischio di rifrattura vertebrale entro l'anno successivo.

Tali risultati sono stati confermati da studi più recenti.

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità** **Età reclutamento soggetti**	**Rischio di rifrattura**
Gehlbach, 2012 Australia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Spagna, Regno Unito e Stati Uniti; n=60.393 **donne over-55 anni**	Da informazioni raccolte tramite questionario, è stato riscontrato che delle 12.009 donne (23,2%) che hanno riferito di aver subito una precedente frattura dall'età di 45 anni, rispettivamente il 17,6% (9.096), il 4% (2.085) e l'1,6% (828) ha dichiarato di aver subito una frattura a una, due, o almeno tre ossa. Inoltre, dallo studio emerge che l'11,6% delle donne che ha riferito di aver subito una precedente frattura, ha manifestato una rifrattura nei due anni seguenti dalla frattura indice, di cui il 24,5% a seguito di tre o più fratture, il 15,8% a seguito di due e il 9,5% a seguito di una sola frattura. Così, si è riscontrato un aumento nel rischio (HR) di rifrattura all'aumentare del numero delle fratture precedenti: nelle donne con una sola precedente frattura il

	rischio risulta pari a 1,81 (95% CI: 1,66-1,97), 2,98 per le donne con due precedenti fratture (95% CI: 2,63-3,38) e 4,80 per le donne con almeno tre fratture precedenti (95% CI: 4,11-5,60)
Beaudoin, 2018 Canada; n=1.566.745 **over-66 anni**	Lo studio ha rilevato nei soggetti over-66 anni, una associazione tra il numero di precedenti fratture e la frattura a 5 anni del femore o MOF.
Soreskog, 2020 Svezia; n=231.769 **donne over-50 anni**	Nelle donne di età superiore a 50 anni con i) una frattura da fragilità, una su cinque sosterrà una successiva MOF entro 5 anni, ii) due fratture da fragilità, una su tre svilupperà una MOF entro 5 anni mentre iii) il 12,1% delle donne con tre fratture da fragilità manifesterà MOF entro 3 anni. Considerando diverse variabili che possono influenzare l'andamento del rischio, nelle donne di età superiore a 70 anni con almeno due fratture vertebrali precedenti, è stato rilevato un rischio di rifrattura più elevato del 50% rispetto alle donne della stessa età ma con una sola frattura precedente.

Questi risultati suggeriscono che la prevenzione della prima e/o della seconda frattura possa ridurre la ricorrenza delle fratture, sottolineando quanto sia importante immediatamente a seguito del verificarsi di una frattura, attuare misure di prevenzione per ridurre il rischio di una rifrattura.

2.4.2.4. Rischio imminente di rifrattura

Il concetto di rischio imminente di frattura, definito come un rischio notevolmente elevato di frattura nei successivi 12-24 mesi rispetto alla frattura indice, è stato ampiamente indagato (Bonafede, 2016; Hannan, 2019; Kanis, 2017; Roux, 2017). È noto che il rischio di rifrattura aumenta significativamente nel periodo successivo al verificarsi di una prima frattura (Johansson, 2017; Johnell, 2004, 2001; Ryg, 2009). Infatti il rischio è approssimativamente raddoppiato (Haentjens, 2004; Johnell, 2004, 2001; Kanis, 2004; Klotzbuecher, 2000; Sheer, 2020) entro i primi 2 anni (Bonafede, 2016; Johansson, 2017; Schnell, 2018; Söreskog, 2020; Toth, 2020; van Geel, 2009), come riportato nella meta analisi di Klotzbeucher (Klotzbuecher, 2000) (RR: 2,2; IC 95%: 1,9-2,6). Tuttavia, il rischio di frattura, non è lineare ma varia nel tempo come le caratteristiche e le esposizioni del paziente tra due fratture successive (Balasubramanian, 2019; Bonafede, 2016; Masud, 2011; Roux, 2017; Weycker, 2017).

Qui di seguito sono riassunti i risultati riportati in letteratura sul tema.

FRATTURA PRECEDENTE: QUALSIASI SITO OSSEO

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Johnell, 2004; Svezia; n=1.918	In un piccolo studio condotto su pazienti ambulatoriali e ospedalizzati (tra i 60-80 anni) a Malmo per oltre 5 anni, le fratture precedenti dell'omero prossimale, della colonna vertebrale o del femore prossimale sono state associate a maggiori rischi di fratture successive nel femore prossimale, nell'avambraccio, nella colonna vertebrale o nell'omero e si sono mostrati essere più marcati (34%) nell'anno successivo alla frattura dell'indice, per poi diminuire progressivamente al quinto anno (9%).

Nymark, 2006; Danimarca; n=9.990	Lo studio ha rilevato che tra le seconde fratture, il 50% si è verificato entro 12 mesi negli uomini ed entro 19 mesi nelle donne.
Center, 2007; Australia; n=4.005	In una ampia popolazione australiana, il 41 e il 52% delle fratture successive nelle donne e negli uomini si sono verificate rispettivamente entro 2 anni dalla frattura iniziale.
Giangregorio, 2010; Canada; n=39.991	Lo studio mostra come fratture precedenti, presso qualsiasi sito osseo, continuino a rappresentare un importante fattore predittivo del rischio di frattura a un anno (sia per precedenti fratture maggiori (HR: 1,90; 95% CI: 1,60-2,25) che minori (HR: 1,45; 95% CI: 1,13–1,86)), e fino a 10 anni, anche in modelli adattati per età, BMD e altri fattori di rischio clinici considerati dal FRAX.
Johansson, 2017; Islanda; n=18.872	I precedenti risultati sono stati confermati anche in una coorte di 18.872 uomini e donne: 1 anno dopo la prima frattura osteoporotica maggiore, il rischio di una seconda frattura era 2,7 (95% CI: 2,4-3,0) volte superiore al rischio riferito all'intera popolazione. Dopo 10 anni, il rischio scende a 1,4 (95% CI: 1,2-1,6) e rimane al di sopra dell'unità per i successivi 15 anni.

FRATTURA PRECEDENTE: COLONNA VERTEBRALE, AVAMBRACCIO, OMERO

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Johnell, 2001; Svezia; n=28.869	Un ampio studio di Manitoba ha mostrato un fenomeno simile combinando questi siti di frattura: il rischio di qualsiasi frattura è aumentato approssimativamente da 4 a 6 volte a 6 mesi dopo una frattura vertebrale, anche se questo era molto più elevato nelle fasce di età più giovani o di età compresa tra 50 e 54 anni.
Kanis, 2018; Islanda; n=18.872	Lo studio coinvolge soggetti tra i 32-60 anni, mostra come per le fratture della colonna vertebrale, dell'avambraccio e dell'omero, la percentuale di fratture sperimentate entro un anno dalla frattura indice fosse rispettivamente del 42%, 31% e 41%, scendendo sotto al 5% tra il 9° e il 10° anno. In particolare, una precedente frattura di omero e della colonna vertebrale, per gli uomini 60-80enni, sembra essere associata a un rischio immediato di frattura del femore prossimale, dell'avambraccio o della colonna vertebrale.

FRATTURA PRECEDENTE: OMERO

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Clinton, 2009; America; n=8.049	Nello studio, 321 pazienti hanno subito una frattura dell'omero prossimale e 44 di loro hanno subito una successiva frattura del femore prossimale; il rischio era più elevato entro 1 anno dalla frattura dell'omero (HR: 5,68) e l'associazione in realtà non era più significativa dopo il primo anno.
Maravic, 2014;	Tra 10.874 pazienti di età superiore a 40 anni ricoverati in ospedale per una frattura dell'omero non traumatologica, 6.588 sono stati ricoverati in ospedale entro 2 anni, il

Francia; n=10.874	7,5% dei quali a causa di una frattura del femore prossimale, che si è verificata dopo un tempo mediano di 353 giorni dalla frattura indice; questi pazienti erano più anziani e avevano più comorbosità rispetto ai pazienti senza frattura del femore prossimale.

FRATTURA PRECEDENTE: VERTEBRALE

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Johnell, 2001; Svezia; n=28.869	In 28.869 pazienti ricoverati in ospedale per frattura vertebrale è stato riscontrato un marcato aumento della successiva insorgenza di frattura del femore prossimale e di tutte le fratture entro il primo anno successivo al ricovero.
Lindsay, 2001; Nord America, Europa, Australia, Nuova Zelanda; n=2.725	Tra 381 soggetti che hanno sviluppato una frattura vertebrale incidente, l'incidenza di una nuova frattura vertebrale nell'anno successivo era del 19,2% (95% CI: 13,6%-24,8%) che aumentava alla presenza di prevalenti fratture vertebrali di 9,3 (95% CI: 1,2-71,6) volte. Questo studio ha dimostrato chiaramente che il rischio di ripetute fratture vertebrali è più elevato durante il primo anno dopo la frattura vertebrale indice. Così, successive fratture vertebrali a 12 e 24 mesi sono state spesso precedute da una frattura vertebrale, a supporto dell'idea di una cascata di fratture vertebrali (Klotzbuecher, 2000; Lindsay, 2001).

FRATTURA PRECEDENTE: FEMORE PROSSIMALE

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
von Friesendorff, 2008; Svezia; n=766	Un totale di 799 pazienti è stato seguito per un follow-up medio di 22 anni dopo la frattura iniziale del femore prossimale. È stato riscontrato che il 27% di tutte le fratture successive si è verificato entro 2 anni e il 73% entro 5 anni. È stato anche mostrato che nelle donne con una frattura indice del femore prossimale, il 15% manifestava rifrattura ad un anno.
Ryg, 2009; Danimarca; n=169.145	In una coorte di 169.145 pazienti con una prima frattura del femore prossimale, un totale di 27.834 ha avuto una seconda frattura, registrando un aumento della mortalità. In particolare, quasi la metà di tutte le fratture successive alla frattura del femore prossimale, durante il follow-up a 5 anni, si è verificata entro un anno.
Kanis, 2018; Islanda; n=18.872	Lo studio mostra come negli individui con frattura a seguito di una frattura del femore prossimale, il 45% ha subito la prima ulteriore frattura entro l'anno dalla precedente.
Banefelt, 2019; Svezia; n=242.108	Nelle donne con una frattura indice del femore prossimale, è stato rilevato una rifrattura nel 7,4%: probabilmente la percentuale si mostra inferiore rispetto ai precedenti studi, a causa delle differenze nelle dimensioni del campione, nelle caratteristiche demografiche dei pazienti e nei metodi di analisi.
Sheikh, 2019; UK; n=1.242	L'incidenza di una seconda frattura al femore prossimale entro l'anno dalla precedente è stata del 3,3%, a 2 anni del 5,3%.

FRATTURA PRECEDENTE: STORIA DI FRATTURA	
Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Chen, 2011; Australia; n=1.412	Anziani residenti in strutture di assistenza che sperimentavano frattura ossea (ad esclusione di quelle del femore prossimale) mantenevano un aumentato rischio di successiva frattura del femore prossimale per circa 2,5 anni.
Nakayama, 2016; Australia; n=931	Lo studio mostra che il rischio di una nuova frattura (femore, colonna vertebrale, bacino o omero) era 2,3 volte maggiore nei tre anni successivi la frattura maggiore, rispetto che una frattura minore, nei pazienti di FLS.
Deloumeau, 2017; Francia; n=950	Tra pazienti di FLS, lo studio rileva che la storia di frattura gioca un ruolo importante nel rischio di fratture ricorrenti nell'arco di 3 anni (OR: 2,54; 95% CI: 1,45–4,52).
Sheer, 2020; America; n=1.287.354	La storia di precedenti fratture è una importante variabile da considerare nella valutazione del rischio, come rilevato in uno studio pubblicato quest'anno che mostra come la storia di frattura sia un predittore significativo del rischio di frattura imminente (HR: 1,26; 95% CI: 1,17-1,36), con maggior impatto per le fratture recenti (HR: 2,81; 95% CI: 2,70-2,92).

Anche nell'osteoporosi post-menopausale, il principale fattore di rischio relativo alla rifrattura riguarda le precedenti fratture, e il rischio imminente (Banefelt, 2019) si riscontra solitamente entro 1 e 2 anni dopo la prima frattura.

Qui di seguito sono riassunti i risultati riportati in letteratura sul tema.

FRATTURA PRECEDENTE: QUALSIASI SITO OSSEO	
Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
van Geel, 2009; Olanda; n=4.140	Uno studio di popolazione di 4.140 donne in post-menopausa di età compresa tra 50 e 90 anni dove il 22% ha avuto una prima frattura e il 26% ha manifestato una frattura successiva, di cui il 23% entro 1 anno (e il 54% entro 5 anni).
Balasubramanian, 2019; America; n=377.561	È stato riscontrato come a seguito di qualsiasi frattura, indipendentemente dal sito, il 18% e il 31% delle donne abbia sperimentato una nuova frattura entro 2 e 5 anni rispettivamente, e in particolare, nelle donne di età ≥ 75 anni il rischio a 1 e 2 anni risulta rispettivamente del 14% e del 26%. Inoltre, fino a un quarto dei pazienti subirà una seconda frattura entro 1-2 anni dalla frattura precedente, a seconda del tipo della prima frattura (Balasubramanian, 2019; van Helden, 2006).
Söreskog, 2020; Svezia; n= 231.769	Tra le donne over-50enni (Söreskog, 2020) è stato rilevato un considerevole incremento del rischio di insorgenza di MOF entro i 6 mesi successivi tra coloro che avevano una precedente frattura (HR: 2,1; 95% CI: 1,9-2,2), tra i 7 e i 12 mesi (HR: 2,0; 95% CI: 1,9-2,2), e fino ai 19-24 mesi (HR: 1,7; 95% CI: 1,6-1,8). Gli stessi risultati sono stati riscontrati anche tra donne con due precedenti fratture presso

	qualsiasi sito osseo: entro i 6 mesi successivi (HR: 2,4, 95% CI: 2,0-2,8), tra i 7 e i 12 mesi (HR: 2,1; 95% CI: 1,8-2,6) e fino a 19-24 mesi (HR: 1,8; 95% CI: 1,5-2,2).
Toth, 2020; Svezia; n= 35.146	Sono state incluse donne con qualsiasi tipo di frattura indice (Toth, 2020), di cui circa il 70% era una MOF (polso/avambraccio (28,5%), femore prossimale (20,4%), omero (14,1%) e vertebrale clinica (7,9%)), e il 6,6% (2.310) ha mostrato fratture successive nei 12 mesi seguenti, aumentando all'11,3% (3.970) nei 24 mesi. L'incidenza cumulativa di qualsiasi frattura successiva sia a 12 che a 24 mesi è stata più elevata nelle donne con precedente frattura vertebrale clinica (10,7% e 17,6%, rispettivamente), e del femore prossimale (7,6% e 13,7%, rispettivamente).

PRECEDENTE FRATTURA: NON DI FEMORE PROSSIMALE o NON VERTEBRALE

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Banefelt, 2019; Svezia; n=242.108	È stato rilevato un rischio (HR) di manifestare una successiva frattura entro 12 e 24 mesi dalla precedente frattura del femore prossimale rispettivamente pari a 1,29 e 1,14 (HR: 1,29; 95% CI: 1,29-1,34; HR: 1,14; 95% CI: 1,10-1,18) con un tasso elevato di rifrattura ad un mese dalla precedente (15 fratture per 1000 anni-persona) che rimane costante tra 4 e 24 mesi (5 fratture per 1000 anni-paziente).

PRECEDENTE FRATTURA: VERTEBRALE

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Banefelt, 2019; Svezia; n=242.108	A seguito di una frattura vertebrale è stato rilevato un rischio (HR) di manifestare una successiva frattura entro 12 e 24 mesi dalla precedente frattura rispettivamente pari a 2,72 (95% CI: 2,58-2,88) e 2,25 (95% CI: 2,15-2,35). Inoltre, l'incidenza di qualsiasi frattura successiva a 12 mesi dopo la frattura vertebrale risulta del 16,2%.
Balasubramanian, 2019; America; n=377.561	Lo studio ha considerato donne di età compresa tra 65 e 74 anni, mostrando un'incidenza del 10%. Tuttavia, l'incidenza delle fratture vertebrali può essere stata sottovalutata poiché viene diagnosticata e registrata solo una minoranza di fratture vertebrali cliniche e radiografiche.
Hannan, 2019; America; n=1.470	Sono state reclutate donne over-65 anni dove, considerando diverse variabili quali cadute nell'anno precedente e misurazione della BMD, è stato rilevato a 12 mesi un rischio (HR) non rilevante pari a 1,4 (95% CI: 0,89-2,19) ed a 24 mesi un significativo incremento del rischio di manifestare successiva frattura (HR: 1, 95% CI: 1,00-1,91).

Per popolazioni che comprendono donne in età avanzata con osteoporosi accertata o bassa massa ossea o storia di fratture da fragilità, considerate ad alto rischio di frattura, la previsione del rischio su un orizzonte temporale più breve (ad es. 1 anno o 2 anni) può avere una maggiore rilevanza clinica. Inoltre, predire una frattura imminente nella popolazione femminile a rischio elevato mediante fattori come l'età, la BMD e altri fattori di rischio dipendenti dal tempo quali la storia di precedenti fratture o cadute, può essere diverso rispetto al predire una frattura a lungo termine nella popolazione generale di donne (Adachi, 2019).

Oltre ad un aumentato rischio di frattura nei 12-24 mesi successivi la frattura iniziale, altri fattori sono fondamentali per prevedere e/o prevenire future fratture. Difatti, fattori costantemente associati al rischio imminente di frattura riguardano cadute precedenti entro i successivi 12 mesi (OR: 6,67; 95% CI: 6,03–7,37), età avanzata (Ahmed, 2013; Bonafede, 2016; van Helden, 2006) e pessimo stato di salute, mentre specifiche comorbosità associate a funzionalità cognitiva e fisica compromessa, farmaci concomitanti e fattori correlati alla mobilità/fragilità, sono predittivi di più specifiche fratture (Bonafede, 2016). Predittori simili sono stati osservati anche per il rischio di imminente di frattura entro i successivi 24 mesi dalla frattura indice. Tuttavia, il declino del rischio entro il termine dei lunghi periodi di follow-up può riflettere una selezione di soggetti più sani (Center, 2007) e/o esclusione di pazienti con fratture incidenti. Tuttavia, questo problema metodologico non esclude il messaggio dell'esistente rischio imminente presente a seguito di una precedente frattura.

Così, nella pratica quotidiana, la percezione dei pazienti sul ruolo delle cadute dovrebbe essere riconosciuta e applicata per l'elaborazione delle cure appropriate (Alami, 2016). In soggetti con anamnesi di cadute frequenti, questo fattore di rischio altamente rilevante dovrebbe essere incorporato negli algoritmi di valutazione del rischio di frattura a breve termine (Masud, 2011). Inoltre negli anziani, l'età e le comorbosità sembrano avere un forte effetto sul rischio a breve termine della seconda frattura, più che sulla posizione della frattura indice (Bynum, 2016), così, la combinazione di parametri quantitativi e di microarchitettura dovrebbe essere studiata con questo obiettivo.

I risultati evidenziano la necessità e la possibilità di mettere in atto sistemi sanitari per intervenire rapidamente dopo una frattura, come i Fracture Liaison Services, o altre forme di intervento di assistenza organizzata, collegando i dipartimenti di ortopedia e di emergenza con medici che forniscono cure a lungo a termine per pazienti con fratture da fragilità (Banefelt, 2019). I sistemi sanitari dovrebbero, così, integrare un robusto percorso di prevenzione secondaria delle fratture per garantire che meno pazienti perdano l'opportunità di trattamento e quindi l'opportunità di ridurre il verificarsi di fratture successive (Toth, 2020).

2.4.2.5. Modulazione del rischio di rifrattura

2.4.2.5.1 Terapie farmacologiche (cortisoniche, anti-ormonali)

La fragilità ossea è una condizione che può essere indotta dall'utilizzo di farmaci, tra i più comuni i glucocorticoidi. (Hsu, 2017; Adami, 2019d).

I **glucocorticoidi** sono ampiamente utilizzati per molte condizioni, pertanto, un numero considerevole di persone è esposto a questi farmaci (Van Staa, 2000b; Vestergaard, 2005a). I glucocorticoidi orali, in particolare, mostrano benefici clinici nei pazienti con infiammazione cronica (Buckley, 2017) e malattie autoimmuni, come le artriti infiammatorie (Cheng, 2018), le malattie croniche delle vie respiratorie, e malattie dermatologiche (Van Staa, 2000b; Overman, 2013; Albaum, 2014; Buckley, 2017), con una prevalenza negli adulti tra 1,5 e 3% (Roux, 2012), 0,5-1% se si considera l'uso cronico (Adami, 2019d). Tuttavia, tali farmaci possono determinare significativi effetti collaterali (Rossini, 2017; Adami, 2019d; Buckley, 2017), tra cui i disordini muscolo-scheletrici come l'osteoporosi, (Sambrook, 2001; Van Staa, 2002b; Van Staa, 2003b, Kalpakcioglu,2011; Lekamwasam, 2012; Ioannidis, 2014; Mirza, 2015; Amiche, 2016; Adami, 2019d), che si verifica nel 50% dei pazienti, e una riduzione della BMD e dell'osso trabecolare dopo 5-7 mesi dall'inizio della terapia, che si sviluppa nel 25% dei soggetti (Cheng, 2018). L'utilizzo di glucocorticoidi può provocare quindi una perdita della massa ossea e risultare dannoso per il metabolismo, determinando un aumento del rischio di fratture (Van Staa, 2000a; Sambrook, 2001; Van Staa, 2001b; Van Staa, 2002b; Suissa, 2004; Vestergaard, 2005a). È stato, infatti, riportato che più del 10% dei pazienti che assume glucocorticoidi a lungo termine riceve poi una diagnosi di frattura (Rizzoli, 2015; Hsu, 2017), mostrando un rischio più elevato per le fratture dell'avambraccio, femore prossimale e colonna vertebrale (Rossini, 2017). In particolare, si stima che l'utilizzo di glucocorticoidi orali sia associato ad un aumento del rischio di frattura dal 30 al 120% che interessa il femore prossimale e ad un aumento da 2 a 3 volte maggiore del rischio di frattura vertebrale rispetto al non utilizzo (Streinbuch, 2004; De Vries, 2007; Majumdar, 2013).

I principali risultati sul rischio di rifrattura nei soggetti che assumono farmaci glucocorticoidi sono riportati di seguito:

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
van Staa, 2000b UK; n=244.235	È stato osservato un effetto dose-dipendente rispetto al rischio di frattura: per una dose giornaliera di prednisone <2,5 mg, il rischio di frattura del femore prossimale è risultato 0,99 (95% CI: 0,82-1,20) rispetto al controllo, passando a 1,77 (95% CI: 1,55-2,02) per dosi giornaliere di 2,5-7,5 mg e 2,27 (95% CI: 1,94-2,66) per dosi di 7,5 mg o superiori. Per la frattura vertebrale, il rischio era rispettivamente 1,55 (95% CI: 1,20-2,01), 2,59 (95% CI: 2,16-3,10) e 5,18 (95% CI: 4,25-6,31).
Sambrook, 2001 America	Nella revisione della letteratura, si stima come tra i soggetti che assumevano glucocorticoidi, ci sia un rischio 4-5 volte maggiore di sostenere una frattura vertebrale.
Vestergaard, 2005a	Nello studio è stato riscontrato un aumento del rischio di fratture in seguito all'utilizzo di glucocorticoidi orali per dosaggi superiori a 2,5 mg al giorno.

Danimarca; n=124.655	
Angeli, 2006 Italia; n=551	Dei 551 pazienti che hanno assunto glucocorticoidi a lungo termine, la prevalenza delle fratture vertebrali era del 37%, di cui il 30% dei soggetti di età inferiore a 60 anni aveva almeno una precedente frattura vertebrale.
Rossini, 2017 Italia; n=553	Più del 30% dei pazienti presentava una frattura vertebrale ricorrente, con prevalenza di fratture pari al 30-50% nei pazienti che assumono farmaci glucocorticoidi a lungo termine.
Amiche, 2018 Danimarca; n=81.342	L'uso corrente di glucocorticoidi orali ha aumentato di 2 volte il rischio di frattura sintomatica clinica (OR aggiustato: 2,36; 95% CI: 2,15–2,60), soprattutto per la frattura vertebrale.

Tra gli utilizzatori di glucocorticoidi, gran parte delle fratture (il 47% delle fratture del femore prossimale e il 72% delle fratture vertebrali) è attribuibile all'uso stesso dei glucocorticoidi (Van Staa, 2001a; Vestergaard, 2005a), sebbene anche la malattia per la quale i glucocorticoidi sono somministrati può, di per sé, contribuire al rischio di fratture (Sambrook, 2001; Van Staa, 2003a). In generale, l'aumento del rischio di fratture risulta associato a somministrazioni sia per via orale (Van Staa, 2000a) e inalazione (Van Staa, 2001b; Hubbard, 2002), che per uso topico (Vestergaard, 2003), mentre non è stato riscontrato un aumento per i glucocorticoidi nasali (Suissa 2004; Vestergaard, 2005a). Anche la dose e la durata dell'esposizione ai glucocorticoidi sono determinanti nel rischio di fratture (Van Staa, 2000a; Van Staa, 2002b; Buckley, 2017; Rossini, 2017; Hsu, 2017; Adami, 2019d) che aumenta durante i primi 6 mesi di terapia (Van Staa, 2000a, Rossini, 2017, Buckley, 2017). Nei pazienti che assumono glucocorticoidi ad alte dosi la perdita ossea si verifica nei primi 6 mesi (Amiche, 2016) e 12-24 mesi (Sambrook, 2000; Sambrook, 2001), ed indipendentemente dalla perdita della BMD, il rischio fratturativo appare aumentato ed associato all'assunzione di dosi intermittenti e superiori ai 3 mesi (Amiche, 2016). Difatti, in seguito all'interruzione della terapia, è stata riscontrata una riduzione del rischio (Sambrook, 2001; Buckley, 2017), suggerendo che l'esposizione a breve termine non provoca gravi effetti sulla struttura ossea (De Vries, 2007; Mirza, 2015), anche se il rischio potrebbe essere elevato anche a 12 mesi dalla discontinuità (Balasubramian, 2016).

È importante considerare due diverse situazioni terapeutiche: (i) la prevenzione primaria per i pazienti che iniziano il trattamento con glucocorticoidi e non hanno ancora sostenuto una perdita ossea e (ii) la prevenzione secondaria mediante specifico trattamento in pazienti che assumono glucocorticoidi e che manifestano perdita ossea, con o senza fratture (Sambrook, 2000; Sambrook 2001). In particolare, nelle donne in pre-menopausa e negli uomini che assumono glucocorticoidi, la messa in atto di misure preventive per l'insorgenza dell'osteoporosi dipende da diversi fattori come la BMD, la dose prevista e la durata del trattamento con glucocorticoidi ed altri fattori di rischio, mentre per pazienti trattati con basse dosi di glucocorticoidi, il trattamento con calcio e vitamina D può essere sufficiente per prevenire un'ulteriore perdita ossea (Sambrook 2001). Così diverse linee guida (Rossini, 2016a; Buckley, 2017; NOGG) suggeriscono terapie anti-osteoporotiche non solo per donne e uomini con una precedente frattura da fragilità, ma anche nei soggetti che assumono alte dosi di farmaci glucocorticoidi (7,5 mg/die).

Altri farmaci che possono determinare l'osteoporosi secondaria, e quindi il rischio di fratture da fragilità, sono i **farmaci anti-ormonali**. Questi vengono comunemente utilizzati in pazienti a cui viene diagnosticato un tumore:

- alle donne con **tumore al seno** vengono somministrati inibitori dell'aromatasi (AI), tuttavia, diversi studi randomizzati mostrano l'associazione tra l'assunzione di questi farmaci e un alto numero di fratture ossee (Neuner, 2018; Ramchand, 2019).

I principali risultati sono riassunti di seguito:

Autore e anno dello studio **Paese; numerosità; numerosità**	**Rischio di rifrattura**
Neuner, 2018 USA; n=23.378	Oltre il 5% delle donne, 65-85 anni, reclutate nello studio, ha sostenuto una frattura durante i 5 anni successivi all'inizio della terapia ormonale.
Goldvaser, 2018 America; n=16.349	Su 16.349 donne incluse nella revisione sistematica, viene mostrato un maggiore rischio di frattura nelle donne che hanno assunto AI per più di 5 anni (OR: 1,34; 95% CI: 1,16 – 1,55).

Di fatto, i fattori fortemente associati al rischio di frattura riguardano l'età, l'etnia e la precedente storia di fratture (Neuner, 2018). Così, poiché è noto che le terapie per il tumore al seno aumentino il rischio di frattura, per le donne che assumono questi farmaci è raccomandato lo screening per l'osteoporosi (Hillner, 2003; Clines, 2015). Inoltre, poiché è sempre più accettato che gli strumenti standard di valutazione del rischio di fratture sottovalutino il rischio di frattura nelle donne in terapia endocrina, alcuni esperti americani hanno sviluppato un algoritmo per valutare il rischio di osteoporosi e seguenti fratture da fragilità nelle donne con tumore al seno ai primi stadi, che include fattori di rischio quali età pari o superiore a 75 anni, storia di precedenti fratture vertebrali, assunzione di inibitori dell'aromatasi, soppressione ovarica o insufficienza ovarica indotta da chemioterapia, e un T-score al più pari a -2,0 (Ramchand, 2019). La valutazione della BMD dovrebbe essere considerata 12 mesi dopo aver iniziato la terapia endocrina con successive scansioni individualizzate, a seconda della presenza di fattori di rischio clinici per l'osteoporosi e dei valori baseline della BMD (Grossmann, 2018).

Agli uomini con **cancro alla prostata**, che risulta essere il cancro più comunemente diagnosticato negli uomini nei paesi sviluppati (Gunderson, 2011; Jemal, 2011; Ferlay, 2012; Owen, 2016; Wallander, 2019), viene somministrata la terapia di deprivazione androgenica (ADT) (Heidenreich, 2011; Mottet, 2011; Owen, 2016), che può includere l'ormone di rilascio di gonadotropina (GnRH) o farmaci bloccanti del recettore degli androgeni, presi singolarmente o in combinazione (Wallander, 2019). Sebbene ci siano evidenze riguardo ad un miglioramento della sopravvivenza in seguito alla somministrazione di ADT, l'ipogonadismo indotto dal trattamento stesso è stato associato a molteplici effetti collaterali interconnessi quali la riduzione della BMD (Khosla, 2002) e all'aumentato rischio di cadute (Bylow, 2008; Owen, 2016) e fratture successive (Shahinian, 2005; Smith,2005; Alibhai,2010; Owen, 2016). Diversi studi mostrano, infatti, che gli uomini trattati in modo continuo con ADT sperimentano una perdita annuale della densità minerale ossea del 0,6-3,9% al collo femorale (Maillefert, 1999; Daniell, 2000; Berruti, 2002; Mittan, 2002; Bergstrom, 2004;

Morote, 2006; Hamilton, 2010) e del 2,3-4,8% a livello della colonna lombare (Maillefert, 1999; Berruti, 2002; Mittan, 2002; Smith, 2004; Greenspan, 2005; Morote, 2006; Hamilton, 2010) soprattutto durante i primi 6 mesi di trattamento, rispetto a una perdita annuale tra il 0,5 e l'1% riscontrata negli uomini sani (Owen, 2016). Dal punto di vista clinico, la perdita accelerata della BMD e della struttura dell'osso durante l'assunzione di ADT è un fattore importante in quanto contribuisce al marcato aumento del rischio di fratture (34-65%) (Owen, 2016). La relazione tra il trattamento con ADT e l'aumento del rischio di fratture osteoporotiche (Wallander, 2019), di fatto, è stata mostrata più di 20 anni fa (Townsend, 1997;) e successivamente confermato da numerosi studi (Oefelein, 2001; Shahinian, 2005; Smith, 2006; Alibhai, 2010; Melton, 2011;): una recente meta-analisi riporta come pazienti con cancro alla prostata che assumono ADT abbiano un'alta prevalenza di osteoporosi (Lassemillante, 2014), e una rapida perdita ossea durante i primi 6-12 mesi di terapia (Mittan, 2002), simile a quella riscontrata nei pazienti che assumono glucocorticoidi (Wallander, 2019). Sono, inoltre, state prodotte evidenze significative sulla relazione dose-risposta tra il numero di dosi di ADT assunte durante i 12 mesi successivi alla diagnosi di cancro alla prostata e il successivo rischio di frattura (Diamond, 1998; Shahinian, 2005). In particolare, in una coorte di 49 uomini (età media:73 anni) dopo la cessazione di ADT e il recupero del livello di testosterone eugonadico, non è stato mostrato un ripristino della perdita ossea nel corso di un follow-up di 2 anni (Spry, 2013). Questo suggerisce che le complicanze associate all'assunzione di ADT possono essere prolungate anche dopo l'interruzione del trattamento.

2.4.2.5.2 Malattie reumatiche

Le malattie reumatiche sono caratterizzate da un'infiammazione predominante e/o dal deterioramento dei tessuti, e presentano spesso l'insorgenza di osteoporosi, la cui prevalenza è destinata a crescere nei prossimi anni (Smith, 2014; Adami, 2019a; Adami, 2019e). I reumatologi e i medici di medicina generale dovrebbero considerare il maggior rischio di osteoporosi nei pazienti reumatici, soprattutto perché i pazienti colpiti da malattie reumatiche hanno accesso a diversi farmaci anti-osteoporotici con comprovata efficacia e sicurezza, come gli agenti anti-riassorbitivi (bifosfonati e denosumab), o gli agenti anabolizzanti per l'osso (teriparatide e abaloparatide). L'identificazione del corretto trattamento anti-osteoporotico dovrebbe essere effettuato caso per caso, tenendo in considerazione la gravità dell'osteoporosi e le principali cause della stessa (Adami, 2019a).

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (AR) è caratterizzata da perdita ossea locale e sistemica che deriva dal deterioramento dell'osso trabecolare e corticale (McInnes, 2011; Adami, 2019a). Nelle prime fasi della malattia è possibile che si verifichi l'osteopenia sistemica, e, secondo un recente studio (Kleyer, 2014), l'osteopenia potrebbe verificarsi ancora prima dell'inizio della malattia. La durata e la gravità della malattia risultano essere fortemente associate con il rischio di sviluppare l'osteoporosi, così come l'età e il sesso dei pazienti (Haugeberg, 2014; Mori, 2017). Diversi studi riportano come l'osteoporosi colpisca il 30-50% dei pazienti affetti da AR (Haugeberg, 2000; Sinigaglia, 2000; Hauser, 2014). Per quanto riguarda il rischio di frattura, due meta-analisi (Jin, 2018; Xue, 2017) hanno mostrato un rischio maggiore del 60-100% nei pazienti con AR rispetto ai controlli sani. In particolare, un'ulteriore meta-analisi (Chen, 2016), focalizzata solamente sulle fratture vertebrali, ha confermato un rischio due volte maggiore di sostenere fratture vertebrali nei pazienti con AR rispetto ai soggetti sani. Per il trattamento dell'AR vengono ampiamente somministrati farmaci glucocorticoidi, e la loro efficacia nel ridurre l'infiammazione è ampiamente riconosciuta

(Chatzidionysiou, 2017), tuttavia, tali farmaci hanno dimostrato effetti dannosi sulla salute delle ossa, dove gli eventi avversi più importanti legati al loro utilizzo risultano essere le fratture (Saag, 1994; Balasubramanian, 2016; Balasubramanian, 2018; Adami, 2019a; Adami, 2019b). Si noti però, che il rischio di sviluppare fratture osteoporotiche cliniche e fratture del femore prossimale è rimasto elevato (RR: 1,3; 95% CI: 1,2-1,4; RR: 1,7, 95% CI: 1,5–2,0 rispettivamente) anche nei pazienti che non hanno assunto farmaci glucocorticoidi, evidenziando come la malattia stessa influisca sul rischio di fratture (Heinlen, 2017). Nonostante questi dati allarmanti, è stato mostrato in una coorte di 11.669 pazienti con AR osservati per 10 anni (Ozen, 2018), che solo il 35% dei soggetti ha ricevuto prescrizione di farmaci per l'osteoporosi, e solamente la metà dei pazienti ad alto rischio di frattura ha ricevuto il trattamento. Nel 2016 la task force della Lega Europea contro le Malattie Reumatiche (EULAR) ha raccomandato di riesaminare sistematicamente, in tutti i pazienti con AR, i fattori predisponenti dell'osteoporosi, compresa l'esposizione a glucocorticoidi e, quando applicabile, di calcolare il rischio di frattura a 10 anni con l'algoritmo di valutazione del rischio di fratture FRAX (Baillet, 2016), anche se, ad oggi, la versione più diffusa del FRAX non è ancora in grado di discriminare gli utilizzatori a lungo o breve termine e le alte o basse dosi di steroidi (Kanis, 2008a). Per quest'ultima ragione, in molte linee guida nazionali centrate sull'osteoporosi indotta da glucocorticoidi, lo strumento FRAX non è raccomandato per la valutazione del rischio di frattura nel paziente con AR (Devogelaer, 2006; Suzuki, 2014; Rossini, 2016a), mentre risulta raccomandato in altre linee guida che includono la versione aggiustata per glucocorticoidi (Buckley, 2017; Compston, 2017).

Spondiloartrite e artrite psioriasica

La spondiloartrite (SpA) e l'artrite psoriasica (PsA) sono malattie articolari infiammatorie caratterizzate dalla formazione ossea patologica (Dougados, 2011), e dalla concomitante presenza dell'osteoporosi (Molto, 2016). Ad oggi, i risultati degli studi disponibili riguardo la prevalenza di fratture vertebrali nei pazienti con SpA sono piuttosto eterogenei (Roux, 2011), a causa delle grandi differenze nelle popolazioni esaminate e della difficoltà di diagnosi (Maillefert, 2001; Wang, 2005; Geusens, 2007). Una recente meta-analisi (Ramirez, 2018), mostra che l'osteoporosi, appurata grazie a misurazione della BMD effettuata a livello della colonna lombare o del collo del femore, è stata riscontrata rispettivamente dall'11,6 al 19,1% e dal 6,4 al 16,8% dei pazienti, e che la prevalenza della frattura variava dall'11% al 24,6%, con un alto grado di eterogeneità per tutti i risultati (Ramirez, 2018). Inoltre, alcuni studi (Geusens, 2007; Montala, 2011) riportano nei pazienti con SpA, una prevalenza della frattura vertebrale che varia dallo 0-4% fino al 30–40%, con un rischio da 3 a 7 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (Vosse, 2009; Weiss, 2010).

Lupus eritematoso sistemico

Il lupus eritematoso sistemico (SLE) è una malattia cronica del tessuto connettivo autoimmune che ha una patofisiologia complessa e un ampio spettro di manifestazioni cliniche che colpiscono potenzialmente ogni tessuto e sistema del corpo (Tsokos, 2011; Bultink, 2018). Il tessuto osseo è tra questi fattori (Bultink, 2016), con un interessamento sia a livello dell'articolazione, che a livello sistemico, causando fratture da fragilità (Bultink, 2016; Mahmoud, 2017), soprattutto vertebrali (Bultink,2015; Wang, 2016, Dey, 2018). Inoltre, siti più comuni di frattura risultano essere femore prossimale, vertebre, coste, piede, caviglia e arti superiori (Lee, 2007; Cramarossa, 2017). I fattori di rischio di frattura per i pazienti affetti da SLE includono: l'utilizzo a lungo termine di farmaci glucocorticoidi, precedenti fratture osteoporotiche, l'età avanzata, la diminuzione della BMD

(Gilboe, 2000; Mak, 2013; Dey, 2018), l'alto BMI, essere fumatori ed essere affetti da artrite reumatoide (Dey, 2018). Un aumento del rischio di frattura in qualsiasi sito in pazienti che presentano SLE è stato riportato da diversi studi (Adami, 2019a; Lai, 2019): uno studio recente (Tedeschi, 2019) mostra un triplice aumento del rischio di frattura in una popolazione di 47.709 pazienti, parzialmente attenuato dalla correzione per uso e dosaggio dei glucocorticoidi. La relazione dose-dipendente tra l'uso di glucocorticoidi e la perdita ossea nei pazienti con SLE è stata inoltre evidenziata da diversi studi (Bultink, 2015; Dey, 2018), da cui emerge che rispetto ai pazienti sani i) l'uso cumulativo di glucocorticoidi sembra aumentare in modo indipendente il rischio di MOF a 10 anni, ii) l'uso cronico sembra portare ad un aumento della probabilità a 10 anni di frattura del femore prossimale (Mak, 2013; Dey, 2018), e iii) le fratture vertebrali si manifestano nel 18-50% dei pazienti SLE relativamente giovani (Kipen, 1997; Dey, 2018). Inoltre, molti studi hanno documentato un'alta prevalenza di fratture osteoporotiche (Lai, 2019): precedenti studi (Kipen, 1997; Gordon, 2002; Bultink, 2005; Bultink, 2015) hanno mostrato una presenza di osteopenia nel 25-46% dei pazienti con SLE e un'incidenza di fratture sintomatiche maggiore di 1,2-4,7 volte rispetto alla popolazione generale (Dey, 2018). Otto studi cross-sectional (Borba, 2005; Bultink, 2005; Li, 2009; Mendoza-Pinto, 2009; Almehed, 2010; Garcia-Carrasco, 2011; Furukawa, 2013 Rentero, 2015) e due studi longitudinali (Zhu, 2014; Garcia-Carrasco, 2017) hanno fornito risultati più recenti sulla prevalenza delle fratture vertebrali. Questi studi hanno dimostrato la presenza di almeno una frattura vertebrale nel 13,7-50% dei pazienti affetti da SLE, nonostante la giovane età (32–48 anni). La maggior parte degli studi, caratterizzati da elevate numerosità, (Borba, 2005; Bultink, 2005; Li, 2009; Mendoza-Pinto, 2009; Almehed, 2010; Garcia-Carrasco, 2011; Zhu, 2014; Rentero, 2015; Garcia-Carrasco, 2017) ha riportato i tassi di prevalenza delle fratture vertebrali, pari al 13,7–29%, mentre un piccolo studio che coinvolgeva 52 pazienti giapponesi ha rivelato un livello di prevalenza notevolmente elevato (50%) delle fratture vertebrali (Furukawa, 2013). Le fratture vertebrali prevalenti nei pazienti con SLE sono state associate (Bultink, 2018) ad età (Li, 2009; Mendoza-Pinto, 2009; Rentero, 2015; Almehed, 2010), durata della menopausa (Rentero, 2015), indice di massa corporea elevato (Li, 2009), sesso maschile (Bultink, 2005), precedente uso della terapia con metilprednisolone (Bultink, 2005), precedenti fratture (Furukawa, 2013) e bassa BMD (Borba, 2005; Li, 2009; Mendoza-Pinto, 2009; Almehed, 2010). La prevalenza risulta essere eterogenea e dipendente dalle caratteristiche della popolazione quali l'età, il tipo di trattamento, il grado di coinvolgimento degli organi e i trattamenti per l'osteoporosi. Questa variabilità è riscontrata specialmente per le fratture vertebrali, che rimangono spesso non diagnosticate a causa della scarsità di sintomi con cui si presentano. Tuttavia, uno studio ha riportato una prevalenza delle fratture vertebrali sia sintomatiche che non (identificate con la tecnica dell'imaging) nei pazienti affetti da SLE pari a 20-26,1% (Cramarossa, 2017).

In conclusione, i pazienti con SLE dovrebbero essere sottoposti a screening per osteoporosi e per la presenza di fratture vertebrali prevalenti. I fattori di rischio dovrebbero essere corretti, prevedendo una riduzione nell'assunzione di glucocorticoidi e l'inizio di un trattamento con vitamina D e calcio insieme ai farmaci anti-riassorbitivi quando indicato, anche nelle donne in pre-menopausa. Va inoltre considerato che la maggior parte degli strumenti di rischio attuali sottostimano il rischio nei pazienti con SLE, in particolare nelle donne in premenopausa (Adami, 2019a; Adami, 2019c; Adami, 2019d). Ancora oggi, l'osteoporosi e il rischio di fratture nella SLE sono spesso sottostimati e non trattati, soprattutto se confrontati con pazienti affetti da artrite reumatoide (Adami, 2019a).

Sclerosi sistemica

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia del tessuto connettivo caratterizzata da fibrosi tissutale e coinvolgimento microvascolare (Allanore, 2007). Dal momento che coinvolge molti organi e sistemi, è stato ipotizzato che nei pazienti con SSc l'osteoporosi si manifesti più frequentemente che nella popolazione generale, e alcuni studi (La Montagna, 1991; Di Munno, 1995; La Montagna, 1995; Carbone, 1999; Frediani, 2004a; Frediani, 2004b; Loucks, 2005; Sampaio-Barros, 2005; Souza, 2006; Omair, 2013; Caimmi, 2016) hanno mostrato un maggior rischio di sviluppare l'osteoporosi rispetto alla popolazione generale. Difatti, i fattori di rischio dell'osteoporosi come il malassorbimento intestinale, il fallimento ovarico prematuro correlato alla somministrazione di ciclofosfamide (Loucks, 2005), l'ipotiroidismo (Kucharz, 1993; Antonelli, 2007) e l'assunzione di glucocorticoidi sistemici (assunti meno frequentemente nei pazienti con SSC rispetto ad altre malattie reumatiche come le artriti) potrebbero essere più frequenti nei pazienti con SSc rispetto alla popolazione generale (Avouac, 2012), inoltre, è stato riportato che i pazienti con SSc, avevano livelli significativamente più bassi di vitamina D (Vacca, 2009; Caramaschi, 2010; Gambichler, 2011). I dati sulle fratture sono limitati alle fratture vertebrali e sono piuttosto eterogenei, con prevalenze tra meno del 15% (Caimmi, 2016; Fauny, 2018) e fino al 24–25% (Avouac, 2012; Atteritano, 2016). È interessante notare come la maggior parte delle fratture riscontrate nei pazienti con SSc coinvolgano la colonna vertebrale toracica, anche se non è stato rilevato alcun effetto sulla funzione polmonare (Caimmi, 2016).

Una meta-analisi pubblicata quest'anno (Chen, 2020) ha incluso dati per 2.580 pazienti (92% donne) con SSc e 11.550 (76% donne) controlli ed ha mostrato come pazienti con SSc avessero una BMD rilevata al femore prossimale inferiore rispetto ai controlli (anche se con elevata eterogeneità tra gli studi). Di seguito due studi che hanno analizzato l'associazione tra SSc ed il rischio di rifrattura.

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Avouac, 2012; Francia; n=437	Sono state reclutate 71 donne con SSc, 139 con artrite reumatoide (RA) e 227 sane rispettivamente con età media pari a 62, 61 e 60 anni, durata della malattia da 10 a 18 anni e trattamento per osteoporosi in 23 (32%), 42 (30%) e 11 (5%) donne. È stato rilevato come donne con SSc e RA avessero più probabilità di ricevere vitamina D (69% e 76%) e supplemento di calcio (48% e 72%) rispetto ai controlli sani. Così, la prevalenza di osteoporosi risulta del 30% in SSc (21 su 71 pazienti) e del 32% in RA (45 su 139 pazienti; p=0.9), percentuali più elevate rispetto alla prevalenza osservata nel gruppo di controllo (11%, 26 su 227 pazienti). Anche la prevalenza di fratture risulta più elevata nelle donne con SSc (35%) e RA (33%) rispetto alle donne sane (10%). Lo studio ha mostrato come le donne con SSc che avevano manifestato fratture (25), avessero un'età più elevata (69 anni vs 58 anni) e fossero più colpite da osteoporosi (13 vs 8 donne) rispetto alle donne non fratturate con SSc. Allo stesso modo, le 46 donne con RA che avevano manifestato frattura, mostravano un'età media (66 anni) superiore rispetto alle donne con RA non fratturate (58 anni) ed erano più colpite da osteoporosi (24 vs 21 donne). Considerando la carenza di vitamina D e il rischio di frattura in donne con SSc e RA, lo screening e l'integrazione dovrebbero essere eseguiti di routine. Si è visto che utilizzando la BMD non è stato possibile identificare tutti i pazienti con fratture, poiché solo il 52% delle donne fratturate con SSc e RA aveva osteoporosi.

Horváth, 2019; Ungheria; n=77	Sono stati inclusi 44 pazienti con SSc (36 donne, 8 uomini) di cui 31 (70,4%) in menopausa con età media di 46,1 anni. Il 43.2% dei pazienti (19) ha sviluppato complessivamente 23 fratture osteoporotiche vertebrali e non vertebrali (femore prossimale, caviglia, polso) e il 9% (4) presentava frattura del femore prossimale nella storia familiare. Il punteggio FRAX medio per le fratture del femore prossimale era significativamente più alto nei pazienti con SSc rispetto ai controlli (4,00 ± 4,36 vs. 2,31 ± 2,49; p=0,049). Differenze simili sono state riscontrate anche per le fratture maggiori (13,48 ± 8,03 rispetto a 9,28 ± 5,13; p=0,009). Infine, la prevalenza di osteoporosi in SSc era del 22,7% rispetto ai controlli dove nessuno di essi ha mostrato osteoporosi in alcuno dei siti di misurazione.

Questi dati suggeriscono che altri parametri, in particolare la microarchitettura ossea, dovrebbero essere presi in considerazione e supportare la valutazione di altre tecniche per valutare il rischio di fratture in SSc e RA, come il punteggio trabecolare osseo (Hans, 2011).

Polimialgia reumatica

La polimialgia reumatica (PMR) si presenta dall'ottava decade di vita causando dolore e rigidità della spalla in associazione all'alto livello di marcatori dell'infiammazione (Nesher, 2014). I pazienti con PMR che non hanno malattie reumatiche concomitanti sono generalmente trattati con glucocorticoidi orali a lungo-termine. Nella recente revisione sistematica di Chatzigeorgiou (Chatzigeorgiou, 2018) sono stati sintetizzati i risultati di diversi studi: una coorte di pazienti con PMR ha rivelato un'alta incidenza di eventi avversi correlati ai glucocorticoidi tra cui l'osteoporosi, le fratture, il diabete, l'aumento del peso, l'ipertensione, l'infarto al miocardio e l'ictus (Bahlas, 1998; Hutchings, 2007; Corrao, 2009; Mazzantini, 2012; Faez, 2016; Arai, 2018). Inoltre, in uno studio multicentrico, Rossini mostra come le fratture da fragilità, in particolare le fratture vertebrali, siano comuni nei pazienti trattati per PMR nonostante le terapie anti-riassorbitive siano state somministrate nell'80% dei casi. Solo il 10% dei pazienti con PMR ha sviluppato nuove fratture, con un ulteriore 37% che aveva già una precedente frattura di fragilità pre-trattamento della PMR (Rossini, 2017).

Vasculiti

L'osteoporosi nelle vasculiti sistemiche può verificarsi secondariamente alla vasculite sottostante o al trattamento della malattia. Al momento sono disponibili pochi dati sull'osteoporosi e sul rischio di frattura nei pazienti con vasculiti: da uno studio prospettico, multicentrico, longitudinale (Kermani, 2018) emerge la presenza dell'osteoporosi nel 16% dei pazienti con arterite a cellule giganti (GCA) e da uno studio inglese retrospettivo (Paskins, 2018) emerge che il tasso d'incidenza delle fratture nei pazienti con GCA è pari a 147,15*10.000 anni-persona (95% CI: 132,91 – 162,91), con un rischio di frattura maggiore del 67% (95% CI: 49–88) rispetto alle popolazioni di controllo.

Sindrome Sjogren

Ad oggi, ci sono pochi studi che hanno valutato la BMD tra soggetti con sindrome di Sjogren primaria (pSS).

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Hu, 2016 Cina; n=128	Lo studio, che ha coinvolto 128 pazienti cinesi con pSS, ha riscontrato l'osteopenia nel 32,8% dei pazienti e l'osteoporosi in 51,6%. Solo 6 pazienti avevano una storia di frattura da fragilità.
Lai, 2019 Taiwan; n=802	Lo studio, che ha coinvolto 118 pazienti con pSS, mostra che l'incidenza cumulativa di fratture osteoporotiche è stata del 29,2%, e che il rischio di fratture da fragilità stimato a 10 anni, grazie all'utilizzo dello strumento FRAX, oscillava tra il 4,6% per la frattura del femore ed il 19,3% per le MOF. Inoltre, dallo studio emerge che lo strumento FRAX, con o senza misurazione della BMD, sottovaluti il rischio di frattura nei pazienti con pSS, anche a seguito della stratificazione dei soggetti secondo l'età ed il trattamento con glucocorticoidi. Pertanto, in questo studio si dimostra come lo strumento FRAX, con o senza BMD, sottovaluti la probabilità del rischio di frattura in pazienti affetti da pSS e SLE, anche dopo aver stratificato i soggetti per età e uso di glucocorticoidi.

Attualmente, l'algoritmo FRAX, per la previsione della frattura nei pazienti con SLE o pSS non è validato, ed è stato raramente utilizzato. (Lai, 2019). Ciò implica la presenza di ulteriori fattori di rischio non ancora identificati, che possono contribuire all'insorgenza dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità. Si è visto come il FRAX, che incorpora l'artrite reumatoide come uno dei fattori di rischio dell'osteoporosi secondaria, sia tuttavia in grado di identificare con precisione i soggetti con RA ad alto rischio di frattura. Così, lo strumento FRAX, grazie all'aggiustamento per artrite reumatoide, potrebbe essere utilizzato temporaneamente in attesa di un futuro e validato FRAX specifico per i pazienti con SLE e pSS (Lai, 2019).

Spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante (AS) è una malattia reumatica infiammatoria cronica associata ad un aumentato rischio di osteoporosi e fratture da fragilità (Pray, 2017), in quanto colpisce principalmente lo scheletro assiale, e coinvolge le articolazioni periferiche o le strutture extra articolari (Davey-Ranasinghe, 2013). La prevalenza della spondilite anchilosante è compresa tra 0,1 e 1,4% in tutto il mondo, anche se la patologia risulta essere più comune in Europa e in Asia (Stolwijk, 2015), e si manifesta più frequentemente negli uomini, con un rapporto maschio/femmina di 2:1 (Fan, 2015). I segni e i sintomi della AS spesso compaiono gradualmente, con un'età massima di insorgenza tra 20 e 30 anni (Sambrook, 2012). Attraverso il processo infiammatorio cronico, AS può cambiare le proprietà biomeccaniche delle vertebre, con conseguente danno strutturale dell'osso causando un maggior rischio di fratture vertebrali, anche da lesioni minori (Finkelstein, 1999; Westerveld, 2009; Jacobs, 2008). Alcuni studi (Finkelstein, 1999; Westerveld, 2009) hanno riportato come i pazienti con AS abbiano un rischio di frattura fino a 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale, e, secondo alcuni studi (Jacobs, 2008; Van der Weijden, 2012b), anche i pazienti con precoci

spondiloartropatie mostrano una bassa BMD e un'alta prevalenza di fratture vertebrali. È comunemente accettato che l'AS sia associata anche a un elevato rischio di frattura del femore prossimale, dove l'incidenza è compresa tra il 30 e il 50% (Cooksey, 2012; Guan, 2013; Uluçay, 2013). Secondo studi precedenti, il tasso di prevalenza delle fratture vertebrali nei pazienti con AS varia dal 10 al 43%, (Vosse, 2006; Jun, 2008; Ghozlani, 2009; Van der Weijden, 2012a) e il rischio di fratture vertebrali è 2 - 8 volte superiore rispetto ai soggetti sani (Cooper, 1994; Vosse, 2009; Munoz-Ortego, 2014). In una più recente revisione della letteratura (Pray, 2017) viene riportata una stima pooled del rischio di fratture vertebrali nei soggetti con AS due volte superiore rispetto ai soggetti sani (OR: 1,96; 95% CI: 1,52 – 2,51), con un rischio significativo di manifestare le fratture vertebrali cliniche e morfologiche pari a 1,90 (95% CI: 1,44 – 2,52) e 2,26 (95% CI: 1,37 – 3,72) rispettivamente. La tecnica di imaging della colonna vertebrale svolge un ruolo cruciale nella gestione dei pazienti con AS, dato che consente di effettuare una diagnosi precoce delle fratture vertebrali, il che può ridurre l'alto tasso di mortalità e morbosità in tali pazienti (Jacobs, 2008; Zhang, 2017). Tuttavia, la diagnosi di fratture vertebrali è ancora una sfida (Lems, 2007; Zhang, 2017) poiché queste sono spesso trascurate clinicamente o diagnosticate erroneamente come un comune mal di schiena (Geusens, 2007; Sambrook, 2012; Waldman, 2013; Zhang, 2017).

2.4.2.5.3 Malattie endocrine

Diabete mellito

Il diabete mellito (DM) è una malattia cronica caratterizzata dall'alterato metabolismo dei glucidi. La patologia risulta essere associata all'alterazione delle funzioni fisiche quali la neuropatia, lo scarso equilibrio e le malattie cardiache, che aumentano il rischio di cadute, (Schwartz, 2002; Henderson, 2019) colpendo anche il metabolismo e la struttura ossea e diventando così un potenziale fattore di rischio per l'osteoporosi e le fratture da fragilità (Tanaka, 2019). Dalla letteratura emerge che i pazienti con DM hanno un più alto rischio di sostenere fratture, soprattutto vertebrali, rispetto ai soggetti senza diabete, tuttavia l'aumento del rischio di fratture è una complicazione spesso trascurata in questo gruppo di pazienti (Janghorbani, 2007). Ciò è quanto evidenzia un recente studio italiano (Adami, 2020d) in cui il DM risulta associato al rischio di fratture presso qualsiasi sito (OR: 1,3; 95% IC 1,1-1,4) e per fratture vertebrali o del femore prossimali e non-vertebrali/non-femore prossimale (OR:1,3; 95% IC 1,2-1,5). Indipendentemente dalla BMD, nei pazienti con diabete è stato riscontrato come la maggiore fragilità della struttura ossea aumenti il rischio di frattura (Tanaka, 2019), così il lungo decorso della malattia, la presenza di più complicanze e l'aumento del rischio di cadute (Paschou, 2017). Pertanto, soprattutto nei pazienti con DM, dovrebbero essere messe in atto misure di prevenzione del rischio di caduta, e della conseguente frattura osteoporotica, (Kanazawa, 2018).

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Tanaka, 2013 Giappone; n=1.614	Lo studio di coorte, che ha coinvolto 1.614 donne in post-menopausa reclutate in ospedale e osservate per un tempo mediano di 6,7 anni, ha riscontrato un rischio più elevato (OR: 2,33; 95% CI: 0,96-5,65) di sostenere una qualsiasi frattura nelle donne con diabete (8,1%) rispetto alle donne senza diabete.

Yamamoto, 2007, Yamamoto, 2009, Yamamoto, 2012; Giappone; n=866; n=996; n=495	I 3 studi condotti dal Gruppo Shimane University in cui sono stati confrontati pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) con controlli non diabetici, mostrano che tra i pazienti con T2D (295), il 31,4% delle donne (34) e il 37,9% degli uomini (61) ha sviluppato fratture vertebrali, mentre nel gruppo di controllo le percentuali erano rispettivamente 24,9% e 14,5%. Considerando l'età, l'indice di massa corporea e la BMD a livello della colonna vertebrale, è stato dimostrato come il T2D fosse un fattore di rischio per la prevalenza delle fratture vertebrali nelle donne (OR 1,86; 95% CI: 1,11–3,12) e negli uomini (OR 4,73; 95% CI: 2,19-10,20) (Yamamoto, 2009).

Inoltre, i pazienti con diabete di tipo 1 (T1D) hanno un rischio più elevato di fratture rispetto ai pazienti con T2D (Vestergaard, 2005b, Vestergaard, 2007; Kanazawa, 2018), e di fatto, da alcuni studi (Vestergaard, 2006; Dhaliwal, 2014; Sellmeyer, 2016; Zhukouskaya, 2016; Sundararaghavan, 2017; Henderson, 2019) emerge che i pazienti con T1D hanno un rischio di sostenere una frattura intorno al 7%, mentre i pazienti con T2D hanno un rischio minore, seppur comunque elevato, pari a 1,4%. Questi risultati sono confermati da una meta-analisi di studi condotti in paesi occidentali e nell'Asia orientale (Janghorbani, 2007; Vestergaard, 2007; Tanaka, 2019), in cui l'associazione tra il diabete e le fratture del femore prossimale risulta più forte tra i pazienti con T1D (RR: 6,3–6,9) rispetto a quelli con T2D (RR: 1,4-1,7). Per ritardare l'insorgenza e rallentare la progressione delle complicazioni tardive del diabete, è necessario un trattamento intensivo di insulina, col il rischio di aumentare l'ipoglicemia grave (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; Gubitosi-Klug, 2017), il che può portare alla perdita di coscienza e successive cadute e traumi che aumentano il rischio di fratture (Lu, 2015, Hung, 2017). Nessuno trial randomizzato controllato è stato progettato finora per studiare l'effetto del trattamento con insulina sulla salute delle ossa, tuttavia, è stato dimostrato consistentemente che i pazienti trattati con l'insulina presentano, in generale, una maggiore prevalenza di fratture (Paschou, 2017).

Per identificare i pazienti con diabete a maggior rischio di frattura si utilizzano comunemente la BMD, l'algoritmo di valutazione FRAX per il rischio di frattura e il punteggio osseo trabecolare (TBS) (Dawson-Hughes, 2008; Henderson, 2019). La BMD, così come lo strumento FRAX (Giangregorio, 2012; Henderson, 2019), può essere utile per valutare il rischio di frattura nei pazienti più anziani, sebbene sia noto che tale strumento sottovaluti il rischio di fratture nei pazienti diabetici rispetto ai soggetti liberi da questa malattia (Schwartz, 2011; Ferrari, 2018; Henderson, 2019). Così, il punteggio TBS, che misura la microarchitettura ossea tramite DXA, può essere utilizzato insieme a BMD e FRAX (Ferrari, 2018; Henderson, 2019).

Ipercortisolismo subclinico

L'ipercortisolismo subclinico (SH) è una condizione caratterizzata da un eccesso di cortisolo in assenza dei classici segni e sintomi della sindrome di Cushing (Chiodini, 2016). L'SH può comportare un aumento del rischio di fratture vertebrali, parzialmente spiegato da una riduzione della BMD e possibilmente associato a riduzione della qualità ossea (Chiodini, 2008; Chiodini, 2016). I dati riguardanti il rischio di frattura sono pienamente concordanti e mostrano che nei pazienti con SH, la prevalenza di fratture vertebrali varia tra il 46,3 e l'82,4%, superiore rispetto ai controlli (Chiodini, 2016). Inoltre, gli studi longitudinali disponibili hanno mostrato che il 24-48% dei pazienti con SH

può sperimentare una nuova frattura vertebrale asintomatica nel tempo (Morelli, 2011; Chiodini, 2016; Morelli, 2016; Salcuni, 2016).

Iperparatiroidismo primario

La maggior parte degli studi che ha analizzato il rischio di fratture in pazienti con iperparatiroidismo primario (PHPT) ha riportato un aumento del rischio di fratture in vari siti scheletrici, sebbene l'aumento del rischio sia ancora oggetto di controversie.

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Svensson, 2018 Danimarca: n=792	Alcuni studi hanno riportato una prevalenza di fratture vertebrali nei pazienti con PHPT che vanno dall'1,7% al 47% rispetto al gruppo di controllo, dove la prevalenza risulta essere tra lo 0,2% e il 25%. L'incoerenza dei risultati può essere dettata da diverse popolazioni di studio e gruppi di controllo, dimensioni ridotte del campione e diversi metodi di diagnostica utilizzati per identificare le fratture vertebrali. Nel presente studio, in cui sono stati identificati 792 pazienti con PHPT, emerge che le fratture vertebrali erano presenti nel 21% (122) dei pazienti, con maggiore frequenza nelle donne (77%), e nei soggetti più anziani.

2.4.2.5.4 Malattie tumorali

Il cancro colpisce quasi 12,7 milioni di persone ed è associato a oltre 7 milioni di morti nel 2008 (Jemal, 2011), destinate ad aumentare: si stima che nel 2030, le morti saranno oltre 13 milioni (Rapporto sullo stato globale 2010 dell'Organizzazione mondiale della sanità). Affrontare la mortalità e le morbosità legate al cancro, quali la perdita ossea secondaria al trattamento (Reuss-Borst, 2012), è una sfida importante per la salute pubblica. Diversi studi controllati randomizzati (RCT) hanno mostrato che le lesioni ossee maligne che derivano dal carcinoma metastatico hanno conseguenze cliniche significative che contribuiscono sostanzialmente all'onere della malattia e alla riduzione della qualità della vita (Weinfurt, 2005; Depuy, 2007; Zhu, 2013; Lipton, 2012). Queste, note come complicanze ossee o eventi scheletrici correlati (SRE), comprendono fratture patologiche, compressione del midollo spinale, radioterapia palliativa e chirurgia ossea. Alcuni studi basati su dati amministrativi hanno dimostrato che i pazienti con metastasi ossee e SRE presentano un elevato utilizzo delle risorse sanitarie e costi associati (Lage, 2008; Barlev, 2010; Felix, 2011; Velde, 2011; Hess, 2012; Hagiwara, 2013; Jayasekera, 2014). In molte tipologie di cancro si è riscontrato un miglioramento nei tassi di sopravvivenza, e per prevenire fratture, ulteriori morbosità e riduzioni non necessarie della qualità della vita, risulta fondamentale identificare e trattare precocemente i pazienti malati di cancro che presentano l'osteoporosi (Rizzoli, 2013a). Tuttavia, non è possibile stimare l'impatto del tumore o del suo trattamento tramite l'algoritmo FRAX (Kanis, 2010), sebbene la perdita ossea indotta dal trattamento del cancro possa essere considerata come osteoporosi secondaria. I medici dovrebbero quindi usare il loro giudizio clinico per quantificare il rischio di frattura individuale del loro paziente (Rizzoli, 2013a).

Cancro alla prostata metastatico

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Aly, 2015 USA; n=8.997	Uno studio statunitense in cui sono stati reclutati 8.997 uomini con cancro alla prostata metastatico di età media pari a 79 anni e seguiti per un periodo mediano di 1 anno e mezzo (1 giorno–10 anni), mostra che il 46% (4.176) dei pazienti ha sperimentato complicazioni ossee (il 69% ne sperimenta più di una), di cui il 53% relative a fratture prevalenti.

Tumore gastrico

I pazienti con carcinoma gastrico subiscono, di solito, resezioni gastriche più o meno estese con differenti tipi di ricostruzione intestinale che riducono l'assorbimento di minerali, proteine e vitamine. Un adeguato assorbimento di calcio e di vitamina D è importante per l'omeostasi in quanto la carenza di vitamina D porta a iperparatiroidismo, perdita ossea, osteomalacia, osteoporosi e fratture (Heaney, 2012), avendo un impatto negativo sulla vita dei sopravvissuti al cancro gastrico (Coleman, 2014). Le conseguenze della gastrectomia parziale o totale sul metabolismo osseo sono state studiate per molti anni da diversi autori (Climent, 2018). Tuttavia, solo pochi studi hanno valutato lo specifico impatto della chirurgia nei sopravvissuti al cancro gastrico (Climent, 2018). Il trattamento e le dosi di integrazione di vitamina D rimangono un argomento contraddittorio che deve essere risolto (Climent, 2018).

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Lim, 2007 Corea del Sud; n=133	Su 133 pazienti, è stata trovata una prevalenza di osteoporosi e di fratture rispettivamente pari al 39,6 e 18%.
Climent, 2018 Spagna; n=40	Uno studio osservazionale di coorte in cui sono stati reclutati 40 pazienti (20 uomini e 20 donne) con tumore gastrico sopravvissuti per almeno 2 anni senza che il tumore si ripresentasse, mostra un'alta prevalenza di carenza di vitamina D con iperparatiroidismo secondario e osteopenia/osteoporosi in quasi tutti i sopravvissuti a lungo termine dopo la resezione del cancro gastrico. La principale conseguenza di questi disturbi del metabolismo osseo è stata l'alta prevalenza di fratture e, di fatto, negli uomini/donne, solo un paziente aveva una BMD normale, 12/5 presentavano osteopenia e 7/14 osteoporosi. Inoltre, la maggior parte delle fratture da fragilità è stata osservata nelle donne (12) mentre fra gli uomini, solo due hanno presentato una frattura non vertebrale, e 4 vertebrale.

Basandosi su questi risultati, si raccomanda di utilizzare i raggi X toracici e lombari laterali per eseguire una ricerca attiva delle fratture da fragilità vertebrale in tutti i pazienti prima e dopo gastrectomia durante la visita annuale per il tumore gastrico (Climent, 2018).

Tumore al seno

Il tumore al seno è la forma più comune di cancro tra le donne (Neuhaus, 2016; Bruyere, 2017). L'introduzione di terapie adiuvanti come il tamoxifen e gli inibitori dell'aromatasi (AIs) porta un miglioramento della sopravvivenza (Berry, 2005; Arimidex, 2008; Cuzick, 2010; Neuhaus, 2016;), pertanto, risulta di primaria importanza mantenere alta la loro qualità di vita ed evitare complicazioni terapeutiche. Tuttavia, queste terapie anti-ormonali possono avere un impatto negativo sulla salute delle ossa (Rizzoli, 2013a; Bruyere, 2017), infatti, sia gli AI che il tamoxifen inibiscono l'effetto degli estrogeni sul tessuto mammario (Gonnelli, 2008; Mirza, 2011). Di conseguenza, monitorare gli effetti a lungo termine delle terapie anti-ormonali, tra cui la salute delle ossa, è importante (Bruyere, 2017). Gli esperti raccomandano che tutte le donne in pre-menopausa con tumore al seno siano informate sul potenziale rischio di perdita ossea prima di iniziare una terapia antitumorale, suggerendo di intraprendere una terapia anti-osteoporotica se il BMD Zscore è <−2 o se il punteggio è ≤ − 1,0 con una diminuzione annuale di BMD dal 5% al 10% (Hadji, 2012). Tuttavia, un gruppo di 8 esperti del Belgian Bone Club (Bruyere, 2017) suggerisce di non attendere fino al verificarsi del danno osseo, e di somministrare la terapia anti-osteoporotica a tutte le donne in premenopausa con bassa BMD, cioè un punteggio Z inferiore a −1.

Sono disponibili pochissimi studi per la valutazione della prevalenza di fratture nei pazienti con carcinoma mammario prima dell'inizio di terapie specifiche (Bruyere, 2017).

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Kanis, 1999 UK; n=1.210	Lo studio ha riscontrato una prevalenza 5 volte maggiore di fratture vertebrali nelle donne con carcinoma mammario, ma senza metastasi ossee, rispetto alle donne della stessa età (OR: 4,7; 95% 2,3-9,9).
Servitja, 2012 Spagna; n=343	Su 343 donne di età media pari a 62 anni con tumore al seno che stavano per iniziare la terapia adiuvante AI, il 17,7% ha mostrato BMD normale, il 60,1% aveva osteopenia, il 22,2% osteoporosi e l'11,4% presentava una frattura prevalente.
Bouvard, 2012 Francia; n=597	Su 497 donne con un'età media di 64 anni arruolate prima di iniziare il trattamento con AI, il 31,4% era caratterizzato da una bassa massa ossea (Tscore < 2 DS), il 19,7% aveva fratture vertebrali e il 19,1% una storia di fratture non vertebrali.

Queste percentuali sono più elevate di quelle attese in una popolazione della stessa età ed etnia in assenza di cancro, tuttavia è necessario prestare attenzione quando si interpretano questi risultati perché entrambi gli studi soffrono della mancanza di un gruppo di controllo (Bruyere, 2017).

Inoltre, il cancro al seno risulta associato con un'alta prevalenza di metastasi vertebrali: il 65% delle donne con carcinoma mammario avrà metastasi scheletriche alla diagnosi e l'85% al decesso (Coleman, 2004; Snyder, 2009), così è stimato che le fratture vertebrali si verificheranno dal 17% al 50% delle donne, causando spesso un notevole dolore, deformità, perdita di mobilità, paralisi e morte (Hortobagyi, 1998; Hortobagyi 2002; Giordano, 2004; Walker, 2013; Neuhaus, 2016).

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Neuhaus, 2016 Germania; n=184	Su 184 donne con tumore al seno, il 23% (42) ha sostenuto fratture vertebrali, di cui 48% (20) osteoporotiche e 52% (22) legate a precedenti metastasi. Le donne con fratture osteoporotiche risultano significativamente più anziane rispetto alle donne senza frattura (69,9 ± 2,5 vs 55,6 ± 2,4; p<0,0001) o con fratture metastatiche (69,9 ± 2,5 vs 56,0 ± 2,4; p<0,0001), e, presentavano una più bassa BMD (59,0 ± 21,7 mg/cm3, 100,0 ± 34,4 mg/cm3; p=0,0002 e 96,6 ± 23,9 mg/cm3; p=0,0002, rispettivamente). Oltre al rischio di fratture associate a metastasi, i pazienti con metastasi ossee hanno mostrato un aumento del tasso di fratture osteoporotiche (30%) rispetto ai pazienti senza fratture (8%; p<0,01). Nelle donne con fratture osteoporotiche, inoltre, è stata riscontrata un'associazione con le fratture vertebrali prevalenti (AUC: 0,84).

Mieloma Multiplo

Il mieloma multiplo (MM) è una delle malattie maligne delle cellule del plasma, e rappresenta circa l'1% delle neoplasie (Raab, 2009; Borggrefe, 2015). Nei pazienti con MM è stata riscontrata l'osteoporosi nell'80% dei casi, (Borggrefe, 2015) e un'alta incidenza di successive fratture, più comunemente vertebrali, che si verificano nel 20-70% dei casi (3-5).

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Borggrefe, 2015 Germania; n=128	Nello studio sono stati arruolati 128 pazienti di età compresa tra 31 e 89 anni, di cui 75 uomini e 53 donne, mostra che nel 45% dei pazienti (29 uomini e 24 donne) è stata riscontrata una frattura vertebrale prevalente. I pazienti con fratture vertebrali prevalenti non sono risultati significativamente più anziani rispetto ai pazienti senza frattura (64,6 ± 9,2 vs 63,3 ±12,3; p=0,5).

2.4.2.5.5 Insufficienza renale

Come riportato (Isakova, 2017) da KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) la BMD e la storia di frattura da fragilità sono fattori importanti utili a classificare il rischio di frattura nei pazienti con insufficienza renale cronica, difatti sia l'osteopenia che l'osteoporosi hanno dimostrato di prevedere la frattura nei pazienti con insufficienza renale cronica.

La malattia renale e minerale cronica correlata all'insufficienza renale (CKD-MBD) è definita come "un disordine sistemico del metabolismo minerale e osseo dovuto alla CKD, che si manifesta con anomalie nel metabolismo osseo e minerale e/o con calcificazione extra scheletrica " (Moe, 2006). CKD-MBD è una malattia costituita da tre componenti correlati: risultati anormali dell'esame di laboratorio tra cui disfunzioni paratiroidee, anomalie metaboliche ossee e calcificazione anormale dei tessuti molli, inclusa la calcificazione vascolare. Un tempo, il termine "osteodistrofia renale" (ROD) indicava una condizione patologica simile a CKD-MBD, ma ora è considerata semplicemente una caratteristica patomorfologica che indica lesioni ossee associate a CKD-MBD (Moe, 2008). Difatti, l'**osteodistrofia renale** è una complessa patologia ossea dovuta alle anomalie metaboliche e ormonali che si verificano con la CKD (Babayev, 2015). Queste anomalie compromettono il rimodellamento e la mineralizzazione ossea e provocano difetti corticali e trabecolari (Babayev, 2015).

Oltre a ciò, la perdita del muscolo scheletrico, a causa della CKD e delle sue condizioni, predispone la persona a uno stile di vita più sedentario (Johansen, 2003) e un aumento del rischio di cadute e fragilità che a sua volta porta a più fratture, ricoveri e scarsa qualità della vita (Lopes, 2014).

Prevalenza di fratture e osteoporosi in CKD

Come evidenziato nello studio epidemiologico multicentrico, Epidemiological VERtebral FRACtures iTalian Study (EVERFRACT), che ha coinvolto 18 centri dialisi del nord e centro Italia, su 387 emodializzati sono state riscontrate fratture vertebrali nel 55,3% dei partecipanti (Fusaro, 2013). Simili **prevalenze** sono state rilevate sia in pazienti trapiantati (Giannini, 2010), pari al 50%, che in donne in post-menopausa osteopeniche, pari al 57% (Arboleya, 2010). In più, uno studio condotto (Jørgensen, 2017) in Danimarca ha arruolato 157 soggetti trapiantati (over-40 anni) ed ha rilevato una prevalenza di fratture da fragilità del 18%. Inoltre, studi basati sul National Health and Examination Survey (NHANES) hanno riportato che tassi di **prevalenza dell'osteoporosi** nei pazienti con GFR <60 mL / min risultavano essere doppi rispetto ai pazienti con GFR> 60 mL / min (Nickolas, 2010). Ciò dimostra come il rischio di fratture aumenti quando diminuisce la velocità di filtrazione glomerulare stimata. In NHANES III, i partecipanti con CKD avevano una prevalenza 2 volte maggiore di frattura del femore prossimale rispetto ai partecipanti senza CKD (Nickolas, 2006).

Associazione tra funzionalità renale e fratture prevalenti

Per l'analisi della potenziale associazione tra funzionalità renale e le fratture prevalenti, lo studio Longitudinal Aging Study Amsterdam (Chen, 2018) ha coinvolto 1.477 soggetti over-65 anni con un follow-up di 6 anni. Della popolazione dello studio, il 27% (n=139) aveva 1 frattura vertebrale, il 12% (n=60) aveva 2 fratture vertebrali ed il 9% (n=46) aveva 3 o più fratture vertebrali. Il numero di partecipanti con almeno una frattura vertebrale di gravità moderata era 88 (17%) e coloro con almeno una frattura vertebrale grave erano 11 (2%). I risultati hanno mostrato come il quartile più basso di eGFR non fosse correlato a un rischio più elevato di fratture vertebrali prevalenti rispetto al gruppo rientrante nel quartile più alto dopo l'aggiustamento di potenziali fattori di confondimento come la BMI, il fumo, l'alcool e il numero di malattie croniche [(OR: 0,74; 95% CI: 0,45 – 1,22), n = 59/126 (47%) e n = 58/116 (50%), rispettivamente]. Inoltre, gli stadi CKD **3A e 3B** non erano risultati associati ad un rischio più elevato di fratture vertebrali prevalenti rispetto alla categoria di riferimento ottenuta unendo le fasi 1 e 2 della CKD [fase 3a della CKD: n = 59/125 (47%), OR: 0,86; 95% CI: 0,56–1,32) e fase 3b: n = 10/24 (42%), OR: 0,63; 95% CI: 0,53-1,24); stadio CKD 1 e 2, 174/367 (47%)]. In più, sia negli uomini che nelle donne più anziani, la riduzione della funzionalità renale precoce (eGFR <60 ml/min/1,73 m2) era correlata all'aumento del rischio di frattura incidente ma non all'aumento della prevalenza vertebrale.

Associazione tra stadi CKD e rischio di rifrattura

Lo studio Dialysis Outcomes and Practice Patterns (DOPPS II) del 2006, analizza circa 13.000 soggetti dializzati di 12 paesi (Jadoul, 2006). Si è visto come tra i dializzati (**CKD-5D**) con precedente frattura al femore prossimale (n=258), il rischio (RR) di sviluppare una nuova frattura fosse pari a 3,17 (95% CI: 2,13-4,70) e il rischio di ulteriore frattura al femore prossimale fosse pari a 4,52 (95% CI: 2,57-7,97). Inoltre, dallo studio emerge che l'età avanzata, le donne, l'ipoalbuminemia, la storia di trapianto renale, le malattie cardiovascolari e la prescrizione di farmaci psicotropi e/o antidepressivi come gli inibitori del reuptake della serotonina, fossero, in generale, tutti associati al rischio di nuove fratture. Inoltre, uno studio giapponese (Iimori, 2012) che coinvolge 485 pazienti

dializzati (**CKD-5D**) ha individuato un rischio (HR) di successiva frattura pari a 2,71 (95% CI: 1,20-6,11) tra coloro con precedente storia di frattura.

Associazione trapianto di rene e rischio di rifrattura

Anche coloro che subiscono **trapianto** di rene sono sensibili all'aumento delle fratture (Alem, 2000; Ball, 2002; Vautour, 2004; Nikkel, 2009). Nei primi 3 anni di trapianto, il rischio di frattura del femore prossimale è più elevato del 34% nei pazienti sottoposti a trapianto rispetto ai pazienti in dialisi (Ball, 2002), e i rischi di frattura del femore prossimale e della colonna vertebrale sono più alti da 4 a 23 volte rispetto alla popolazione generale (Vatour, 2004).

Associazione tra osteoporosi in soggetti con CKD e rischio di frattura

In più, lo studio (Yenchek, 2012) Health, Aging, and Body Composition (70-79 anni) mostra come la presenza di **osteoporosi** fosse associata a un maggior rischio di frattura sia nei gruppi con insufficienza renale cronica (HR: 2,10; 95% CI: 1,23-3,59), la cui maggior parte in **stadio 3**, che in quelli non-CKD (HR: 1,63; 95% CI: 1,18-2,23). Uno studio irlandese (Kinsella, 2010) ha reclutato 1.702 donne di età media pari ai 61,7 anni, ed ha riportato come soggetti con rispettivamente eGFR tra 75-89 (n=583), 60-74 (n=772), 35-59 (n=334) o <30 (n=13) avessero una storia familiare di osteoporosi pari a 12.9%, 11.3%, 5.7%, 7.7%. Inoltre, in donne over-75 anni (Malmgren, 2020), è stato valutato il rischio di frattura a 5 anni tra donne con/senza ridotta funzionalità renale (valutata come stadio intermedio o basso rispettivamente **3A e 3B-5**) e la presenza/assenza di osteoporosi. Come previsto, il rischio (HR) era i) elevato tra le donne (n=94) con osteoporosi, ii) maggiore nelle donne (n=161) con osteoporosi e ridotta funzionalità renale 2,53 (95%CI: 1,52-4,23) rispetto a iii) donne (n=261) con osteoporosi e funzionalità normale 2,14 (95% CI: 1,34-3,40) o iv) con ridotta funzionalità renale e senza osteoporosi 1,66 (95% CI: 1,08-2,54). Infine, da uno studio condotto in Germania (Dukas, 2005), cha coinvolto 5.481 soggetti over-65 anni trattati per osteoporosi con bassa clearance della creatinina (o **CrCl con cut off a 65 ml/min**), emerge che gli uomini e le donne anziani trattati per l'osteoporosi con una clearance della creatinina <65 ml/min avevano un rischio significativamente maggiore di cadute (1.775 cadute in 3.238 partecipanti contro 773 cadute in 2.075 partecipanti; OR: 1,69; 95% CI: 1,50–1,91, p <0,0001) rispetto ai partecipanti con una clearance della creatinina di ≥ 65 ml / min. Rispetto ai soggetti con un CrCl di ≥ 65 ml/min, coloro con una CrCl di <65 ml/min hanno mostrato un'incidenza significativamente più elevata di fratture del femore (253/3.238 vs. 78/2.075, OR: 1,57; 95% CI: 1,18–2,09, p=0,002), vertebrali (607/3.238 vs. 268/2.075, OR: 1,31; 95% CI: 1,10–1,55, p<0,0001), e di fratture radiali (285/3.238 vs. 104/2.075, OR: 1,79; 95% CI: 1,39-2,31, p<0,0001). Tuttavia, è necessario osservare con cautela questi risultati dato che non sempre si hanno a disposizione le informazioni relative al supplemento di calcio o di vitamina D o di altre variabili fondamentali per una corretta valutazione.

Strumento di predizione FRAX

Utilizzato per la valutazione del rischio di frattura, lo strumento **FRAX**, non tiene conto della CKD come fattore di rischio per le fratture così che la sua capacità di prevedere le fratture nei pazienti con CKD non è ancora stata confermata. **Studi** recenti hanno esaminato la capacità del FRAX di prevedere il rischio di fratture nei pazienti con CKD. In uno studio trasversale di partecipanti con età media di 64,5 anni e tasso medio di filtrazione glomerulare (eGFR) stimato 28 ml/min /1,73 m2, lo strumento FRAX era associato al rischio di frattura, come evidenziato dalla misura BMD (Jamal, 2014). Un altro studio di coorte più recente, su 320 individui con eGFR inferiore a 60 e 1.787

individui senza CKD, ha valutato il FRAX prospetticamente nella popolazione canadese: la capacità del FRAX di discriminare il rischio di frattura non era diversa tra i due gruppi (Naylor, 2015). Tuttavia, i pazienti con insufficienza renale cronica presentano anomalie del turnover osseo che non possono essere valutate dai fattori di rischio clinici utilizzati nel FRAX (Jamal, 2006). Anche un recente studio (Przedlacki, 2018) valuta l'utilità dello strumento di predizione FRAX nella stima del rischio di fratture ossee a bassa energia tra i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) in emodialisi (con età media 64.2 anni). Sono così stati reclutati 718 pazienti di cui il 4,2% (n=30) pazienti fratturati ed il 95,8% (n=688) non fratturati sottoposti a osservazione per 2 anni. Nello specifico, il FRAX ha valutato un rischio del 3,1 ± 2,7% nel gruppo fratturato (13 pazienti) e dell'1,9 ± 2,8% nel gruppo senza frattura del femore prossimale (705 pazienti) realizzando come l'algoritmo FRAX possa essere clinicamente utile nella valutazione del rischio di frattura in questa tipologia di pazienti, anche integrando ulteriormente variabili altamente legate alla condizione CKD (quali la concentrazione dell'ormone paratiroideo).

Dalle evidenze raccolte si evince che, in generale, i fattori che aumentano il rischio di frattura in pazienti con disfunzione renale riguardano l'età, il basso peso corporeo, lo stato post-menopausale, la storia familiare di fratture osteoporotiche, malattie quali l'artrite reumatoide o farmaci concomitanti come i glucocorticoidi, basso BMD, alterato livello di ormoni paratiroidei, vitamina D (Torres, 2017) insieme alla disfunzione cognitiva che porta a un rischio più elevato di cadute (Kanis, 2004; Kazama, 2017; Pimentel, 2017). In aggiunta, pazienti con insufficienza renale cronica presentano una resistenza ossea ridotta a causa del deterioramento sia del volume osseo che della qualità ossea, che comprende cambiamenti nel turnover, nella mineralizzazione, nella porosità corticale e nell'architettura ossea trabecolare, che aumentano di gravità con il progredire della malattia (Diamond, 2017).

2.4.2.5.6 Disturbi cognitivi incluse sindrome demenziali

La compromissione delle funzioni cognitive influisce sull'invecchiamento e aggrava le comorbosità (Hendrie, 2006). I sintomi di perdita della memoria o i disturbi della memoria possono rappresentare uno dei primi segni di compromissione cognitiva anche in assenza di obiettivi deficit di memoria (Abdulrab, 2008).

Demenza

La demenza è un fattore di rischio consolidato rispetto alle cadute, con una prevalenza dal 47 al 90% (Seitz, 2011; Allan, 2009), e al manifestarsi della frattura del femore prossimale (Friedman, 2010; Muir, 2012), inoltre appare essere associata ad altri fattori di rischio, tra cui aumento dell'età, fragilità, comorbosità, depressione e uso di farmaci psicotropi. La demenza dovrebbe essere vista come uno spettro, comunemente causato dalla malattia di Alzheimer (60–80%), dalla demenza vascolare (15–37%), dalla demenza a corpi di Lewy (5-24%) e dalla malattia di Parkinson (3–4%) (Ballard, 1999; Holmes, 1999). Inoltre, la patologia degenerativa tende a compromettere la velocità di elaborazione, l'attenzione e la funzione esecutiva (Bingham, 2018). È stato dimostrato come il trattamento con antipsicotici e ansiolitici usati nella demenza aumentino il rischio di cadute e fratture (Ray, 1987; van Staa, 2002c). Un'altra patologia altamente frequente nei soggetti con diagnosi di demenza è la depressione, che risulta essere associata a diversi fattori di rischio di frattura da fragilità come aumento del rischio di cadute, perdita ossea, maggiore prevalenza di fumatori, scarsa aderenza ai farmaci e poca attività fisica (Diem, 2007). Sebbene sia importante diagnosticare e trattare la depressione nelle prime fasi della demenza, non si deve trascurare il fatto che antidepressivi e

benzodiazepine possano aumentare il rischio di fratture, perdita ossea e cadute (Ray, 1987; van Staa, 2002c). Una recente revisione della letteratura (Möllers, 2019) ha mostrato come soggetti affetti da demenza e ricoverati a causa di frattura del femore prossimale mostrassero una più lunga degenza ospedaliera (da 0,3 (Mitchell, 2016) a 10 giorni (Watkin, 2012)) rispetto a soggetti senza demenza.

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Gleason, 2012; America; n=1.070	Sono stati reclutati 1.070 pazienti con età media di 85 anni ± 8,4, di cui 47,8% presentava una diagnosi di demenza. Tra i soggetti arruolati con o senza demenza non si sono mostrate differenze per quanto riguarda l'età (85,4 vs 85,0), il genere (75,3% vs 78,2% donne) e la storia di precedente frattura da fragilità (14,7% vs 14,3%). I pazienti con diagnosi di demenza avevano più probabilità di essere affetti da osteoporosi rispetto ai soggetti sani (43,8% vs 37,7%). Vi erano 155 (14,5%) pazienti con una storia di precedenti fratture da fragilità.
Tsai, 2014; Cina; n=66.797	Sono stati inclusi 66.797 (età media 54,4 anni) e 133.594 (50,9 anni) individui rispettivamente nella coorte frattura e non fratturata. Si è visto come la storia di fratture fosse significativamente associata al rischio di successiva frattura.
Chang, 2015; Cina; n=203	Sono stati inclusi 203 pazienti con demenza (rispettivamente 48 con Alzheimer, 96 con demenza vascolare e 59 con morbo di Parkinson). Lo studio ha rilevato come, la frattura del femore prossimale fosse, soprattutto nei soggetti affetti da demenza vascolare, un forte predittore per l'ammissione prolungata o ricorrente.
Harvey, 2016; Australia; n=235.612	Tra 228.628 ricoveri per infortunio dovuto a caduta, il 20,6% ha colpito soggetti con demenza over-65 anni, nella maggior parte donne (p <0,001), over-80 anni (p <0,001) con una o più comorbosità esclusa la demenza. Inoltre, si è visto come le persone con demenza fossero maggiormente ricoverate per una frattura del femore prossimale (35,7% vs 20,2%, p <0,001) con un rischio (RR) del 58% (RR 1,58; 95% CI:1,56-1,61, p <0,001).
Wang, 2014; Giappone; n=8.448	Sono stati selezionati 8.448 soggetti di età ≥60 anni (età media 76,38 ± 7,45 anni): 1.408 pazienti con diagnosi di demenza, che presentavano maggiori comorbosità, e 7.040 controlli senza demenza. Durante il periodo di follow-up di 3 anni, 1.362 (16,12%) pazienti hanno manifestato fratture, di cui 234 in pazienti affetti da demenza (15,25%) e 967 dal gruppo di controllo (12,61%). La diagnosi di demenza si è mostrata significativamente associata al rischio (HR) di frattura del femore prossimale, indipendentemente dall'età, dal genere, dalla presenza di comorbosità selezionate e dall'osteoporosi: 2,27 (95% CI: 1,28–4,01 p <0,05) con osteoporosi mentre in assenza di osteoporosi il rischio si è rivelato essere inferiore ma ancora significativo 1,84 (95% CI: 1,37 –2,46, p <0,05).
Hsu, 2018; Giappone; n=1.541	Sono stati reclutati 1.541 uomini over-70 anni dove i soggetti affetti da demenza risultavano essere più anziani, con più comorbosità, depressione e bassa misura della BMD. Gli uomini con demenza (n=93) avevano una probabilità 4 volte maggiore di caduta durante i primi 2 anni di osservazione rispetto agli uomini con lieve compromissione cognitiva (n=120) o sani (n=1328). Inoltre, una percentuale maggiore di uomini con demenza aveva subito frattura del femore

	prossimale, mostrando un rischio quadruplicato (HR: 4,44; 95% CI:1,97-9,98) rispetto ai soggetti sani.

Morbo di Alzheimer

È stato dimostrato come pazienti affetti da malattia di Alzheimer abbiano una maggiore incidenza di fratture rispetto ad altri pazienti anziani (Friedman, 2010). Una recente meta-analisi (Liang, 2017), che ha incluso 6 studi di coorte e 137.896 soggetti, ha mostrato come questa patologia degenerativa sia effettivamente correlata col rischio di fratture. Inoltre, poiché la maggior parte delle fratture nei pazienti più anziani sembra essere causate da cadute, fortemente associate con la malattia di Alzheimer, quest'ultima potrebbe effettivamente aumentare il rischio di fratture causando cadute (Stark, 2013).

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Amouzougan, 2017; Francia; n=2.041	Lo studio condotto su 2041 donne (età media 78,4 ± 11,6 anni) in post-menopausa, di cui il 13,5% affette da morbo di Alzheimer o altre demenze, ha rilevato come la frattura femorale prossimale sia stata la frattura più frequente (n = 1109; 54,4%) seguita dalla frattura del polso (n=580; 28,4%) e quindi dalla frattura prossimale dell'omero (n=352; 17,2%).

Disabilità intellettiva

I livelli di disabilità intellettiva (ID) possono avere effetti negativi sulla salute delle ossa in quanto soggetti con ID più severa hanno maggiori probabilità di presentare diverse comorbosità (McCarron 2013). È stato riscontrato come soggetti con ID abbiano maggiori difficoltà di comunicazione, da cui deriva la difficoltà di esprimere i propri bisogni di salute, disagio e dolore, che a sua volta può contribuire alla mancata diagnosi della frattura osteoporotica. Oltre alle complesse condizioni di salute, anche lo stile di vita contribuisce al deterioramento dello stato osseo, ad esempio l'inattività fisica è notevole tra gli adulti con ID (Robertson, 2000). Leslie (Leslie, 2009) conferma un'associazione con l'immobilità e l'osteoporosi negli adulti con ID, che è ulteriormente supportata da Wagemans (Wagemans, 1998) e sebbene alcuni rischi siano inevitabili e inalterabili, altri possono essere prevenuti.

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Burke, 2017; Irlanda; n=753	Sono stati coinvolti 753 soggetti over- 40 enni (44,9% (n = 338) uomini e 55,1% (n = 415) donne), con diversi livelli di ID. La prevalenza dell'osteoporosi per questa coorte era dell'8,1% (n = 61) ed il 20% (n = 152) dei soggetti ha manifestato fratture, tuttavia, i tassi per lo screening DXA risultavano essere pari al 16,8% (n = 65). Inoltre, tra coloro che avevano avuto frattura, il 12,5% (19) presentava DS. Il tipo più comune di frattura era quella del femore prossimale al 12,6% (19), allo stesso modo, la frattura del femore prossimale era la frattura più riportata da soggetti con DS (23%, n = 5). Per quanto riguarda i rischi non

	modificabili, i tassi di frattura e le cadute erano moderatamente alti rispettivamente nel 20,6% (152) e nel 26,7% (200) dei pazienti con un ulteriore 27% (214) che riportava difficoltà nella mobilità, 30,5% (225) aveva epilessia ed il 38,2% (287) prescrizione di farmaci antiepilettici. Tra i fattori modificabili identificati c'erano bassi livelli di attività fisica in oltre il 70% dei soggetti. Una storia di frattura (20,6%, n = 152), era presente rispettivamente nel 22,6%, 17,8% e 21,8% dei soggetti con età over-65, 40-49 anni e 50-64 anni. I fattori associati con precedente storia di frattura sono i seguenti: diagnosi di epilessia (riportata nel 30% dei soggetti e di questi 4 su 10 hanno storia di frattura ed il 13,5% diagnosi di osteoporosi) o di paralisi cerebrale, difficoltà di deambulazione (P <0,0001).
Burke, 2019; Irlanda; n=575	Sono stati coinvolti 575 soggetti di età over-43 anni di cui oltre il 74% con osteopenia o osteoporosi (41%, n=236 di cui 89 uomini). Esaminando i soggetti con una storia di frattura (116 di cui 51 uomini), il 17.3% dei soggetti era affetto da osteopenia ed il 27.5% da osteoporosi.
Finlayson, 2019; UK; n=30	Sono stati coinvolti 30 soggetti con ID (di cui 17 uomini) e con età media 44±13.33 anni. La maggior parte dei partecipanti aveva disabilità intellettive gravi o profonde (54%), il 63% mostrava epilessia e il 27% DS. L'osteopenia e l'osteoporosi sono state rilevate rispettivamente in 11 (38%) e 12 (41%) soggetti. Inoltre, fattori di rischio più comunemente riscontrati per la frattura osteoporotica erano epilessia e/o prescrizione di antiepilettici (14); diagnosi di DS (7); avere una storia di cadute (7); e fratture precedenti (7).

Epilessia

I soggetti con epilessia mostrano un maggior rischio di frattura correlato al trauma causato dalle convulsioni (più frequentemente le lussazioni bilaterali delle fratture della spalla (33%), seguite da fratture da compressione vertebrale toracica e lombare (29%), cranio e mascella (8%) e fratture bilaterali del collo femorale (6%) (Grzonka, 2019)) e dalle cadute (Beghi, 2009; Zaccara, 2008); tuttavia, sembra esserci fragilità ossea che conferisce un aumento del rischio di frattura indipendentemente da queste considerazioni (Cummings, 1995; Souverein, 2006). Difatti le fratture possono essere causate da anormalità nel coordinamento o perdita ossea patologica dovuta a restrizioni dell'attività fisica, paralisi cerebrale o altre comorbosità (come la sindrome depressiva (Miziak, 2019)) che incidono negativamente sulla salute delle ossa (Souverein, 2018). Inoltre, sembra che anche i farmaci antiepilettici contribuiscano ad incrementare il rischio di frattura nei soggetti con epilessia (Miziak, 2019), tuttavia, una revisione sistematica (Fraser, 2015) condotta nel 2015 (13 studi osservazionali: 68973 adulti con epilessia) ha mostrato risultati contrastanti.

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Vestergaard, 1999; Danimarca; n=755	Lo studio ha analizzato, tramite l'invio di un questionario, 654 pazienti con epilessia, i quali avevano una probabilità significativamente elevata di essere osteoporotici oppure di avere storia familiare di osteoporosi. È stato rilevato come

	una storia familiare di fratture fosse associata ad un maggior rischio di fratture nei soggetti con epilessia (OR: 2,4; 95% CI: 1,3-4,6).

Considerando la totalità dei disturbi cognitivi e l'associazione con il rischio di frattura, il monitoraggio della salute delle ossa dovrebbe essere effettuato ad intervalli variabili, a seconda del profilo di rischio individuale, ad esempio valutando la funzione cognitiva o psichiatrica, poiché la diagnosi precoce della disfunzione cognitiva può ridurre l'incidenza della frattura (Wang, 2014). In particolare, il rischio di frattura del femore prossimale sembra maggiore nei pazienti con demenza associata ad osteoporosi, il che suggerisce che un controllo precoce dell'osteoporosi potrebbe ridurre il rischio di frattura (Sato, 2004).

2.4.2.5.7 Malattie neurologiche/neurodegenerative con alterazioni posturali/equilibrio, del cammino, e aumentato rischio di cadute

Diversi studi hanno rivelato una relazione tra comorbosità psichiatrica e il rischio di frattura che può essere mediato dalla minore densità ossea e dall'uso di antipsicotici e antidepressivi (Cizza, 2010; Kishimoto, 2012; Zhao, 2012). Infatti, un numero considerevole di pazienti che ha subito fratture degli arti inferiori, ha avuto una precedente diagnosi di schizofrenia, ansia, demenza o di depressione (Crichlow, 2006; Seitz, 2010; Kishimoto, 2012).

Così, La **sindrome depressiva** appare essere associata al rischio (HR) di frattura come rilevato da una recente (Qiu, 2018) meta-analisi (1,24; 95% CI: 1,14–1,35), così anche al rischio (HR) di frattura del femore prossimale (1,21; 95% CI: 1,11–1,31) come confermato da un'altra meta-analisi (Shi, 2019).

Nei pazienti con **schizofrenia** si riscontra una maggiore prevalenza di osteoporosi e osteopenia, particolarmente preoccupante a causa dell'aumentato rischio di cadute (Fraser, 2015) e fratture, che possono avere un grave impatto negativo sullo stato mentale del paziente (Stubbs, 2014). In pazienti con schizofrenia sono state scoperte molte comorbosità che possono portare ad un maggior rischio di fratture (Stubbs, 2015), inoltre, le persone con schizofrenia assumono in genere farmaci antipsicotici e altri psicotropi associati a osteoporosi (Stubbs, 2009) e cadute (Renn, 2009; Jung, 2011), che sono una delle principali cause di fratture dovute a traumi. Come mostrato dallo studio di Jung (Jung, 2011) i soggetti schizofrenici sono maggiormente colpiti da osteoporosi rispetto ai soggetti sani (39,4% vs 18,4%).

La **sclerosi multipla** (SM) è una malattia autoimmune infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale che porta alla demielinizzazione e alla perdita assonale (Olsson, 2018). I pazienti con SM hanno un aumentato rischio di riduzione della densità minerale ossea (BMD) e fratture (Olsson, 2018). Numerosi altri fattori come uno scarso equilibrio, una vista compromessa, una ridotta coordinazione, l'intorpidimento e la debolezza muscolare possono portare ad un aumentato rischio di caduta (Cattaneo, 2002; Finlayson, 2006; Nilsagård, 2009). Pertanto, il deterioramento osseo nei pazienti con SM implica conseguenze ancora più devastanti rispetto alle persone sane (Olsson, 2018).

Dal General Practice Research Database britannico, sono stati reclutati (Bazelier, 2011) 5.565 soggetti di età pari o superiore a 18 anni con almeno una diagnosi di SM (70% donne; età media alla data della prima diagnosi di SM pari a 44,8 anni), 33.360 controlli. Durante il periodo di osservazione, sono state registrate fratture in 394 pazienti con SM (7,1%) e in 1.742 controlli (5,2%): i pazienti con SM mostravano un rischio (HR) maggiore di manifestare i) qualsiasi frattura, (1,23; 95% CI: 1,09–

1,38) ii) una frattura osteoporotica era maggiore (1,35; 95% CI: 1,13–1,62) iii) una frattura del femore prossimale (2,79; 95% CI: 1,83-4,26). È stato anche rilevato come una caduta (da 1 anno a 3 mesi prima) fosse correlata al rischio (HR) di frattura osteoporotica (2,23: 95% CI: 1,10-4.52). Dallo stesso database, sono stati reclutati (Bazelier, 2012) 5.494 pazienti con SM e 32.669 soggetti di controllo. Di tutti i pazienti con SM, il 70% era costituito da donne e l'età media alla data dell'indice (prima diagnosi registrata di SM) era 44,5 anni. Ed è stato rilevato come il corrispondente rischio a 5 anni di frattura osteoporotica fosse del 7,2%. Il rischio previsto a 5 anni di frattura osteoporotica per una donna di 70 anni senza altri fattori di rischio era del 4,9%, mentre se la donna avesse avuto una storia di frattura, il suo rischio avrebbe raggiunto il 7,2%. In più, una paziente con SM della stessa età e con una storia di frattura presentava un rischio a 5 anni del 10,5%. Infine, un recente studio condotto in UK (Murphy, 2016) ha reclutato 56 soggetti con età media di 39,6 anni: 22 (51%) pazienti erano osteopenici, di cui 3 erano osteoporotici (due di questi erano donne in post-menopausa). Dei 22 soggetti è stato stimato un rischio FRAX a 10 anni di sviluppare una MOF pre-DEXA pari a 3,2% (vs 3% nei soggetti con normale BMD) e post-DEXA di 4,4% (vs 2,9% tra individui con normale BMD).

Molte persone con **lesioni al midollo spinale** (SCI) hanno tra i 40-50 anni, e possono sviluppare fratture da fragilità (Carbone, 2014), spesso durante le attività della vita quotidiana (Akhigbe, 2015). In generale, le fratture dell'arto inferiore correlate alla SCI sono difficili da trattare poiché l'osso fratturato è comunemente fragile e poroso rendendo complicata la fissazione chirurgica (Varzi, 2015).

Uno studio del 1998 (Vestergaard, 1998) in collaborazione con la Danish Paraplegic Association, ha selezionato 438 pazienti (309 maschi, 129 femmine) e 654 controlli (332 maschi, 322 femmine) ed ha mostrato come coloro con una precedente storia di frattura, avessero un rischio di rifrattura più elevato rispetto ai controlli sani. Uno studio americano (Bethel, 2016) ha coinvolto 22.516 soggetti (età media 55 anni) con SCI utilizzando dati provenienti dal Veteran's Affairs Spinal Cord Dysfunction Registry, con tempo medio di osservazione pari a 6,2 anni durante il quale 3.365 soggetti hanno subito una frattura rispetto ai restanti 19.151. Tra i fratturati, il 12,2% ha manifestato precedente storia di frattura contro il 4,4% dei non fratturati. In più, una storia di frattura del femore prossimale (HR: 4,08; 95% CI: 1,54 - 10,77) o di frattura non del femore prossimale (HR: 4,01; 95% CI: 2,54 - 6,33) rilevata 1 anno prima l'inizio dello studio, si sono rivelate altamente predittive dell'insorgenza di successive fratture. Un altro studio americano (Abderhalden, 2017) ha reclutato 552 soggetti con SCI con età media 54 anni e di cui la maggior parte (n=455, 82%) ha riportato diagnosi di osteoporosi o di osteopenia. Rispettivamente 47 e 505 soggetti subivano oppure no frattura, con una precedente storia di frattura nei due gruppi pari al 6,4% e 4,2%. Inoltre, tra i pazienti fratturati le sedi di frattura erano le seguenti: 31,9% tibia/fibula, 12,8% femore prossimale, 10,6% avambraccio, 10,6% caviglia, 8,5% clavicola e 6,4% femore. Ancora, uno studio canadese (Cervinka, 2017) che ha arruolato 90 soggetti (età media 48 anni) con SCI traumatica cranica, la cui maggioranza (71%) era costituita da uomini con lesioni motorie complete (67%) e di cui circa la metà presentava paraplegia (48%). Questo studio, ha dimostrato che la prevalenza dei tradizionali fattori di rischio correlati all'osteoporosi era relativamente elevata nella coorte SCI, difatti, il 25% dei soggetti SCI ha riportato una precedente frattura da fragilità.

Un recente studio (Marciniak, 2016) ha reclutato 42 soggetti (24 maschi, 18 femmine) con **paralisi cerebrale**, di cui l'83% aveva meno di 50 anni. Otto soggetti avevano avuto almeno una frattura, con un totale di 13 fratture, il più delle volte negli arti inferiori (nello specifico 5 erano del piede/dita del piede, 1 nel femore, 3 coinvolti nella tibia/perone, 3 nella colonna vertebrale e 1 frattura costale). Si

è riscontrato come soggetti con SCI mostrassero un basso livello di BMD. Così, uno studio australiano (Trinh, 2018) mirava a valutare se il punteggio osseo trabecolare (TBS) potesse fornire ulteriori approfondimenti sulla microarchitettura ossea in soggetti con paralisi cerebrale (CP) studiando la relazione tra TBS e misure areale di BMD spinale e del collo del femore. Sono stati reclutati 43 soggetti con CP di cui 22 (51,2%) avevano una BMD bassa (punteggio $Z \leq -2$) a livello della colonna lombare e 12/30 (40%) avevano una BMD bassa a livello del collo femorale. Inoltre, 16 pazienti (37,2%) avevano una TBS di 1,23–1,31, considerata con un rischio intermedio di frattura e 8 (18,6%) avevano una TBS di <1,23, indicando un alto rischio di frattura. Oltre il 50% della coorte presentava una TBS a rischio intermedio o elevato, a sostegno dell'idea che una alterata microarchitettura ossea in CP possa fortemente contribuire alla fragilità ossea. Non è tuttavia chiaro se gli adulti con CP abbiano un rimodellamento osseo accelerato paragonabile alle donne in post-menopausa con conseguente assottigliamento e perdita di trabecole.

Si è visto come l'associazione tra osteoporosi e **Alzheimer** non riguardasse semplicemente la riduzione della BMD misurata dal DXA, ma anche il declino della qualità ossea, che spesso provoca fratture da fragilità (Chen, 2017a). Inoltre, pazienti con Alzheimer sembrano essere ad alto rischio di fratture, in particolare della frattura del femore prossimale (Zhao, 2012), che è una delle principali cause di disabilità tra gli anziani (Johnell, 1992).1

Una postura anormale è comune nei pazienti con malattia di **Parkinson** (Khlebtovsky, 2017) (PD), il che potrebbe causare instabilità (Carpenter, 2004) e comportare un aumentato rischio di cadute (Michałowska, 2005), risultando più del doppio rispetto ai soggetti sani (Bloem, 2001; Wood, 2002), e causare fratture, disabilità e mortalità (Pickering, 2007; Bliuc, 2009). In generale, vi è un aumento esponenziale del rischio di cadute con l'età, dal 35% negli anziani di età superiore ai 65 anni, al 45% nelle persone anziane oltre età di 80 anni (Masud, 2001). La più comune frattura ossea nei pazienti con PD è una frattura del femore prossimale e la maggior parte delle fratture ossee sono state attribuite a lesioni da caduta (Di Monaco, 2006) ed a una moltitudine di diversi sintomi motori/non motori e dei trattamenti associati (Torsney, 2014).

Uno studio americano, basandosi sui dati dell'Agency for Healthcare Research and Quality (Beydoun, 2017) ha coinvolto soggetti over-65enni, nei quali è stata riscontrato una prevalenza di PD pari all'1,61% (95% CI: 1,55% –1,68%) anche maggiore per gli infortuni da caduta (2,07%) rispetto alle lesioni non correlate alle cadute (0,97%). La patologia era più diffusa negli uomini rispetto alle donne (2,18% vs. 1,29%) e la fascia d'età di 75-79 anni ha registrato la più alta prevalenza di PD (2,09%). La prevalenza della frattura ossea nei soggetti con PD era pari al 28%. Questa associazione è risultata essere più forte in caso di lesioni agli arti inferiori (OR: 1,34; 95% CI: 1,27–1,42), mentre ulteriori siti di lesione, per i quali la prevalenza della frattura ossea era associata a soggetti con PD, includevano: il cranio, la colonna vertebrale e il tronco. In più, uno studio svedese (Nyström, 2016) che ha reclutato soggetti over-50 anni di cui 24.412 PD e 243.363 controlli (47,1% donne ha scoperto come il rischio di cadute, e in particolare quelle che provocano una frattura del femore prossimale, fosse aumentato nel decennio precedente la diagnosi di PD. Questi risultati suggeriscono come un deficit neurodegenerativo clinicamente rilevante potrebbe essere presente molti anni prima dell'insorgenza clinica della malattia. Inoltre, uno studio italiano (Tassorelli, 2017) che ha coinvolto 42 soggetti con PD idiopatico ha riportato che dei 27 pazienti (64%) che hanno riportato cadute nell'anno precedente (7 maschi e 20 femmine, età media 76 ± 5,2 anni), 16 presentavano fratture traumatiche legate alla caduta (59%, 5 maschi e 11 femmine). Mentre le donne subivano un più alto numero di fratture rispetto agli uomini (gruppo "caduti": 20F/7M; gruppo "non caduti": 4F/11M),

l'insorgenza di fratture post-traumatiche nel gruppo dei “caduti” non differiva tra donne e uomini (F 11/9, M 5/2). Il gruppo dei pazienti con fratture da caduta avevano valori di deterioramento funzionale, anche dal punto di vista dello stato osseo, più marcato rispetto ai pazienti con PD con una storia negativa di fratture; così mostravano una maggiore gravità della malattia, disabilità funzionale, instabilità posturale e paura di cadere.

Associazione tra storia di frattura e rischio di rifrattura

Uno studio condotto in UK (Aithal, 2017) ha reclutato 397 soggetti (età media = 77,1 ± 9,4, 46% donne), di cui il 77% (306/397) aveva il Parkinson e l'80% (244/306) aveva il morbo di Parkinson (PD) idiopatico. Il 23,5% (72/306) era caratterizzato da osteoporosi in base all'evidenza radiologica delle fratture da fragilità, ma solo il 40% (29/72) dei pazienti ha ricevuto farmaci per l'osteoporosi come indicato dalle linee guida. Inoltre, i soggetti con PD che hanno subito fratture aveva età media più avanzata (80,4 ± 12,1), rispetto ai soggetti senza frattura da fragilità, ed il 70% (50/72) era costituito da donne. Il 22,2% del campione (16/72) aveva subito una frattura da fragilità prima della diagnosi di PD, tuttavia, una maggioranza (77,8%; 56/72) aveva manifestato una frattura nel corso del PD con un intervallo medio di 6 anni (0–13 anni) dalla diagnosi iniziale. In questa coorte, le fratture vertebrali erano il tipo più comune di fratture da fragilità, pari al 47,2% (34/72) mentre l'incidenza delle fratture non vertebrali era: 27,8% (20/72) per il femore prossimale; 18,1% (13/72) per il polso; 4,2% (3/72) per il bacino e 2,8% (2/72) per l’omero. È stato anche rilevato come la durata media della PD per quelli con e senza fratture da fragilità fosse rispettivamente di 9,14 ± 5,23 e 3,84 ± 2,43 anni. Infine, il miglior singolo predittore di mortalità era la gravità del PD, seguita dall'età e quindi dalla storia della frattura.

Associazione tra precedenti fratture e rischio di cadute

Uno studio condotto in UK (Shribman, 2014) ha raccolto dati su 78 pazienti con PD (età media di 66,7 anni) di cui il 64,9% costituito da uomini. L'anamnesi di frattura osteoporotica è stata registrata per il 15,6% dei pazienti, con l'83,3% di questi dopo la diagnosi di PD. Le cadute si sono verificate in tutti pazienti con una precedente frattura osteoporotica e nel 55% dei soggetti senza una precedente frattura. Quei pazienti con precedenti fratture osteoporotiche avevano una durata della malattia più lunga pari a 8,5 anni rispetto ai 5,0 anni nei soggetti senza precedente frattura osteoporotica.

Associazione tra precedenti cadute e rischio di frattura

Inoltre, uno studio inglese (Pouwels, 2013) che ha arruolato soggetti over-40 anni con (n=4687) o senza PD (n=4687), con età media pari a 73,9, ha rilevato come il rischio (HR) di frattura del femore prossimale fosse elevato, nei soggetti PD rispetto ai controlli, considerando una recente storia di cadute 2,04 (95% CI: 1,49-2,78).

Associazione tra cadute precedenti e rischio di caduta

Uno studio giapponese (Sakushima, 2016) ha reclutato 97 soggetti che hanno completato un periodo di studio di 6 mesi, di cui 44 soggetti hanno sperimentato una o più cadute durante il periodo di osservazione e sono stati classificati nel gruppo dei “caduti” con età media 70,6 rispetto a 72,2 del gruppo dei “non caduti”. Il numero di cadute nel primo gruppo è stato di 1-5 volte in 23 soggetti, 6-10 volte in 11 soggetti e 11 volte o più in 10 soggetti, inclusi 2 soggetti con più di 99 cadute. La percentuale di donne era del 63,6% nel gruppo “caduti” e del 54,7% nel gruppo “non caduti”. Inoltre, nel gruppo “caduti”, le cadute nei precedenti sei mesi avevano colpito il 65,1% dei soggetti contro il 28,3% degli individui nel gruppo dei “non caduti”.

Associazione tra osteoporosi e rischio di frattura

Dal Korean National Health Insurance Service National Sample Cohort (Lee, 2018b) è stato possibile arruolare: soggetti a cui veniva diagnosticato il Parkinson ed il gruppo di controllo. La prevalenza dell'osteoporosi nei pazienti con PD era circa 7,3% in più rispetto ai pazienti non PD, difatti il rischio di osteoporosi era significativamente associato con PD (HR 1,32; IC 95%, 1,21–1,43). Dal Taiwan's National Health Insurance, è stato possibile realizzare uno studio (Huang, 2015) che ha considerato una coorte di soggetti con età pari o superiore a 40 anni, con o senza PD. Considerando 397.766 pazienti con frattura, e selezionando solamente coloro affetti da osteoporosi (900 soggetti con PD vs 18.592 senza PD), il rischio (OR) di frattura si mostrava più elevato tra soggetti con PD rispetto che ai controlli, 2.74 (95% CI: 2,55-2,94). Poi, uno studio condotto in Ucraina (Bystrytska, 2020), ha coinvolto 113 donne in post-menopausa di età compresa tra 50 e 74 anni suddivise in due gruppi rispettivamente di 60 e 53 donne: gruppo I, donne senza PD e altre condizioni o malattie che potrebbero influenzare lo stato osseo e il metabolismo, e gruppo II, soggetti con PD). L'analisi degli indici BMD ha rivelato che tutti i parametri DXA erano significativamente più bassi nelle donne con PD rispetto al gruppo di controllo indipendentemente dalla localizzazione della misurazione e così il II gruppo era maggiormente caratterizzato da osteoporosi (48,3% con osteoporosi, il 38,3% con osteopenia e il 13,41% aveva indici di BMD normali rispetto al 9,4, 64,2 e 26,4%, rispettivamente, nel gruppo di controllo). L'analisi della frequenza di frattura donne con PD ha mostrato che l'11,3% delle donne del gruppo I e il 51,7% del gruppo II presentavano fratture a bassa energia. Inoltre, il 31,7% dei soggetti con PD aveva manifestato fratture vertebrali, l'11,7% dell'avambraccio distale e l'8,3% presentava altre fratture non vertebrali, mentre tutte le donne del gruppo di controllo presentavano fratture non vertebrali e circa la metà distali dell'avambraccio. Nonostante il fatto che il PD sia una ragione ben nota dell'osteoporosi secondaria, non è stato incluso nell'elenco di FRAX per il calcolo della probabilità di 10 anni di fratture osteoporotiche. Secondo gli indici FRAX per il rischio di MOF: il 5% dei pazienti con PD ha richiesto il trattamento anti-osteoporotico senza misurazione della BMD (alto rischio di fratture), il 50% aveva bisogno di un ulteriore esame DXA (rischio di fratture medie) e il 45% non richiedeva ulteriori esami per la valutazione del rischio di fratture ed il trattamento anti-osteoporotico (basso rischio di fratture) mentre i corrispondenti parametri nel gruppo di controllo erano 0, 40 e 60%. Tuttavia, considerando l'inclusione del PD nel calcolo del FRAX, come motivo di osteoporosi secondaria, ciò ha aumentato la quantità di pazienti che hanno richiesto un trattamento anti-osteoporotico (28%) o un ulteriore esame DXA (68%) ed ha ridotto il numero di soggetti che non necessitavano di ulteriori valutazioni o trattamento (2%). Così è stato rilevato come gli indici FRAX per le principali fratture osteoporotiche e fratture dell'anca del femore prossimale fossero più alti nelle donne con PD rispetto al gruppo di controllo.

Man mano che aumenta numero di persone affette da PD, che continua a crescere di pari passo con l'invecchiamento della popolazione (Calabrese, 2007; Pringsheim, 2014), si verificherà un progressivo incremento anche delle cadute. Pertanto, è importante un intervento precoce per mantenere la mobilità e ridurre le cadute nelle persone con PD (Canning, 2015), il che può, ad esempio, ridurre la durata del ricovero ospedaliero correlato alla caduta.

2.4.2.5.8 Malattie ortopediche con alterazioni posturali/equilibrio, del cammino e aumentato rischio di cadute

La National Osteoporosis Foundation (NOF) negli Stati Uniti e la National Osteoporosis Society (NOS) nel Regno Unito sostengono che la prevenzione secondaria delle fratture da fragilità dovrebbe

utilizzare un approccio globale (Cosman, 2014; Jeray, 2015; Gallacher, 2019). In Cina, è stato realizzato un sondaggio (Mo, 2018) tra i chirurghi ortopedici e dei 726 intervistati, 452 (62%) soddisfacevano i criteri di selezione e completavano il sondaggio. È risultato che solo il 22% dei chirurghi ha riferito di aver ricevuto "sempre" o "spesso" una formazione relativa alle fratture da fragilità e solo il 30% ha riferito di aver "sempre" o "spesso" letto linee guida pertinenti o letteratura relativa a questa condizione. Nella pratica di un singolo chirurgo, la maggior parte avrebbe iniziato terapie farmacologiche (82%) o non farmacologiche (75%) per una diagnosi confermata di osteoporosi tra i pazienti con frattura da fragilità. Tuttavia, solo il 51% valuterebbe "sempre" o "spesso" i fattori di rischio dell'osteoporosi nei pazienti con fratture. Allo stesso modo, la percentuale di chirurghi che eseguono "sempre" o "spesso" l'educazione del paziente era del 52% e solo il 48% degli intervistati ha dichiarato che avrebbe seguito i propri pazienti per la gestione dell'osteoporosi entro 3 mesi. È stato rilevato che l'età, le conoscenze e l'efficacia percepita da un chirurgo in merito alle misure preventive, nonché i percorsi clinici per la gestione delle fratture da fragilità sul posto di lavoro, siano predittori positivi circa la prevenzione delle fratture. Così ulteriori corsi di formazione potrebbero includere prove dell'efficacia, dei benefici e dei rischi di misure preventive (Lems, 2017b).

La **colonna vertebrale** toracica inferiore e la giunzione toraco-lombare sono altamente sensibili alle fratture vertebrali. La decompressione e la stabilizzazione della colonna vertebrale possono essere difficili a causa del fatto che l'osteoporosi è una malattia sistemica con una scarsa qualità ossea complessiva, inoltre, lo sviluppo della deformità cifotica in questi pazienti è comune. La frattura osteoporotica della colonna lombare con stenosi spinale potrebbe suggerire un intervento chirurgico. Tuttavia, un basso livello della BMD appare essere significativamente correlato con complicanze postoperatorie (Nakajiama, 2016). L'obiettivo dello studio di Dreimann (Dreimann, 2018) era di valutare la fattibilità di un approccio a stadio singolo precedentemente descritto (Eicker, 2012; Dreimann, 2015) con una decompressione del midollo spinale a 360 gradi e una sostituzione del corpo vertebrale anteriore in fratture osteoporotiche altamente instabili con deformità cifotica. Lo studio ha scoperto che l'applicazione di una resezione della colonna vertebrale posteriore con osteosintesi a 360 gradi nelle fratture da compressione osteoporotica è una procedura chirurgica fattibile e sicura. Uno dei motivi della significativa correzione della deformità è difatti la possibilità di accorciamento segmentale senza deterioramento neurologico riducendo la deformità cifotica.

Le fratture della colonna vertebrale osteoporotica possono essere causate da eventi traumatici lievi e non riconosciuti. Inoltre, sono state segnalate fratture del processo spinoso (SPF) nel 3,5% delle fratture toraco-lombari osteoporotiche (Seo, 2011). È stato pianificato uno studio (Lee, 2016) di confronto tra i pazienti con solo frattura del corpo vertebrale (gruppo I=332) e i pazienti con frattura del corpo vertebrale e SPF (gruppo II=59): sono così stati selezionati 391 pazienti, che presentavano una frattura osteoporotica acuta da fragilità della giunzione toraco-lombare. La percentuale di compressione del corpo vertebrale anteriore era significativamente più alto nel gruppo II (31,0 ± 16,2% nel gruppo I contro 39,3 ± 11,4% nel gruppo II. Dopo 1 anno di follow-up, la percentuale di compressione del corpo vertebrale anteriore ($p = 0,029$) e l'angolo di Cobb ($p = 0,001$) erano più gravemente aggravati nel gruppo II. Il 945% dei soggetti del gruppo II è riuscito ad associare una recente caduta come causa dell'infortunio, mentre il 39,8% dei pazienti del gruppo I non ha potuto ricordare un evento traumatologico come causa della lesione.

L'**iperostosi scheletrica idiopatica diffusa** (DISH) è una condizione clinica relativamente comune tra gli individui anziani dove la principale caratteristica della malattia è la fusione ossea spontanea della colonna vertebrale (Okano, 2019). Lo studio condotto nel 2019 (Okano, 2019) aveva lo scopo

di identificare i risultati del trattamento per fratture vertebrali toraco-lombari (TL) a bassa energia stabili in segmenti non fusi tra i pazienti con lesioni DISH. Sono state identificate 167 fratture della colonna vertebrale TL. Dei 33 casi (19,7% di tutte le fratture TL) di lesioni DISH, 24 avevano fratture nei segmenti non fusi (segmenti superiori, n=5; segmenti inferiori, n=19) e 17 sono stati trattati in modo conservativo (superiore, n=1; inferiore, n=16). I pazienti avevano 77,7 anni nel gruppo DISH di cui il 78,6% erano uomini e il 21,3% aveva una storia di diabete. I risultati suggeriscono come la presenza di lesioni DISH può essere un fattore di rischio per l'unione ritardata nei pazienti sottoposti a trattamento conservativo per fratture TL stabili a bassa energia. Così si potrebbe dedurre che questa tipologia di fratture presenti una prognosi peggiore rispetto alle normali fratture vertebrali osteoporotiche con trattamento conservativo.

La frattura da compressione vertebrale osteoporotica (VCF) è una delle principali complicanze dell'osteoporosi (Wang, 2018). Queste fratture sono spesso non rilevate, a meno che non siano presenti cifosi o perdita di altezza. In tutte le popolazioni, la prevalenza delle fratture vertebrali aumenta con l'età e può superare il 50% nelle donne di età pari o superiore a 85 anni (Cummings, 2002).

Una revisione sistematica e meta-analisi con pooling di RCT (Li, 2015) ha incluso soggetti over-50 anni con **frattura vertebrale da compressione** (VCF) acuta o cronica, il che è causa di dolore e limitazioni funzionali nelle attività quotidiane. L'analisi aggregata ha mostrato che non vi era alcuna differenza significativa nel rischio di nuovi VCF o VCF adiacenti tra i gruppi sperimentali e i gruppi di controllo, rispettivamente con RR 1,09 (95% CI: 0,611-,97; p=0,77) e 1,80 (95% CI: 0,61-5.30; p=0.28).

La **spondilolistesi lombare** è definita come degenerazione del disco che provoca lo scivolamento di un corpo vertebrale sulla vertebra sottostante. I pazienti con spondilolistesi possono essere asintomatici nella fase iniziale, di conseguenza, la diagnosi precoce della spondilolistesi è diventata un compito clinico importante. Sono stati arruolati (Wang, 2018) 864 pazienti con osteopenia o osteoporosi e sono stati esclusi pazienti con malattie come una frattura patologica, lesioni dirette ad alta energia alle vertebre toraciche o lombari e gravi deformità spinali. La spondilolistesi ha rappresentato il 4,2% dei pazienti senza fratture vertebrali ed il 9,7% dei pazienti con fratture vertebrali. È stato inoltre rilevato un rischio (OR) pari a 1,66 (95% CI: 1,22-2,26) di sviluppare VCF associato con BMD e pari a 1,82 con spondilolistesi (95% CI: 1,07-3,10). La scoperta più importante di questo studio è stata l'associazione significativa tra VCF e spondilolistesi negli anziani, difatti pazienti con spondilolistesi presentavano un rischio maggiore di fratture vertebrali. Così, particolare attenzione dovrebbe essere prestata ai pazienti più anziani con spondilolistesi lombare per prevenire il crescente problema dell'osteoporosi.

Sebbene sia ben accettato che la **cifosi toraco-lombare** sia associata alla frattura da compressione vertebrale, è stato realizzato uno studio (Wei, 2017) con l'obiettivo di analizzare la relazione tra fratture da compressione vertebrale e cifosi toraco-lombare nelle donne in post-menopausa. Il gruppo di casi consisteva in pazienti con osteoporosi che presentavano fratture da compressione vertebrale nella giunzione toraco-lombare (T11 – L2) escludendo coloro con fratture causate da traumi ad alta energia, quelli con fratture patologiche dovute a tumori spinali e quelli con fratture toraco-lombari multiple. Sono così stati inclusi 212 soggetti nel gruppo di studio dopo con età media di 64 anni mentre l'età media dei controlli era di 62 anni. Le fratture vertebrali erano significativamente più prevalenti tra i pazienti nei sottogruppi di cifosi moderata e grave rispetto ai pazienti nel sottogruppo

di cifosi lieve (OR: 4,78; 95% CI: 2,88–7,95 e OR:10,7; 95% CI: 5,11-22,40, rispettivamente). Questi risultati indicano che la cifosi toracica e la postura spinale influenzano il carico vertebrale durante le attività quotidiane. Inoltre, i pazienti affetti tendono a sperimentare la perdita dell'equilibrio del cammino e le cadute a causa dello spostamento anteriore del baricentro, aumentando ulteriormente il rischio di frattura da compressione vertebrale (van der Jagt-Willems et a., 2015).

Una revisione sistematica (Walenkamp, 206) della letteratura ha permesso di identificare i **predittori di spostamento secondario nelle fratture del radio distale**. Una panoramica di tutti i predittori noti di instabilità della frattura in letteratura e del loro peso potrebbe supportare i medici nella presa delle decisioni riguardanti il metodo ottimale di trattamento per pazienti con fratture del radio distale. Sono stati selezionati studi basati su pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con fratture del radio distale inizialmente trattate con immobilizzazione con o senza riduzione della frattura. Poiché esistono numerose definizioni di spostamento e instabilità, non sono state predeterminate nei criteri di inclusione e per lo stesso motivo non è stato definito ciò che costituisce una frattura spostata, non spostata o minimamente spostata. Sono stati selezionati studi che avessero un follow-up radiologico minimo di 4 settimane per la valutazione dello spostamento secondario. Questo lavoro ha così incluso 7.574 pazienti in cui lo spostamento secondario si è verificato nel 10%-89% delle fratture. È stato possibile identificare 44 diversi predittori quali il meccanismo della lesione, le forze coinvolte, ovvero l'energia stimata della lesione, lo stato di indipendenza di un paziente, la presenza di una frattura associata dello stiloide ulnare. Dieci di questi studi hanno utilizzato una definizione comparabile per lo spostamento secondario ed erano quindi ammissibili per il pooling. Sono stati analizzati un totale di 3.807 pazienti e i predittori significativi di spostamento secondario sono i seguenti: il genere femminile, l'età> 60-65 anni e la comminuzione dorsale a differenza di altri non identificati come significativamente associate allo spostamento secondario (come la frattura associata dello stiloide ulnare, il coinvolgimento intra-articolare). Nel tentativo di fornire una risposta definitiva, sono state raggruppate le misure di associazione (OR) di sette predittori, tra cui sesso, età> 60-65 anni, comminuzione dorsale, frattura associata dello stiloide ulnare (che si ritiene provochi lesioni dei legamenti ulno-carpali e quindi costituiscono instabilità alla frattura), coinvolgimento intra-articolare e angolazione dorsale superiore a 15° e 20°, mostrando un rischio significativamente maggiore di spostamento secondario nelle fratture con comminuzione dorsale e nelle donne. Così, nonostante la popolarità come predittori di spostamento secondario, la frattura associata dello stiloide ulnare, un'angolazione dorsale > 15 ° o > 20 ° da fratture neutre e intra-articolari non hanno aumentato il rischio di spostamento secondario.

2.4.2.5.9 Altre condizioni:

Malattie Polmonari

È noto che l'osteoporosi sia nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) una delle principali comorbosità (Barnes, 2009; Vogelmeier, 2017). Nella BPCO, oltre all'osteoporosi anche altri fattori, come la caduta, contribuiscono al verificarsi della frattura (Hakamy, 2018). Difatti, oltre alla bassa BMD, i pazienti con BPCO presentano anche alterata qualità ossea e della microstruttura, portando ad un'alta prevalenza di fratture (Munhoz da Rocha Lemos Costa, 2018). La "Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease" raccomanda come la coesistenza dell'osteoporosi debba essere presa in considerazione nella BPCO (Vogelmeier, 2017), e così le Linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sull'osteoporosi considerano la BPCO una causa secondaria dell'osteoporosi stessa, ed incoraggiano l'uso di strumenti di previsione delle fratture (NICE, 2012). Inoltre, le Linee Guida del NICE (NICE, 2012), suggeriscono di valutare il rischio di fratture in tutti i pazienti con BPCO.

Per il trattamento della BPCO sono raccomandati glucocorticoidi assunti per via inalatoria insieme ad altri trattamenti, ma tali farmaci possono avere un effetto negativo sulla massa ossea e aumentare ulteriormente il rischio di fratture (Caramori, 2019). Una recente revisione della letteratura (Caramori, 2019) ha incluso RCT che studiano l'uso a lungo termine (≥12 mesi) di glucocorticoidi per via inalatoria in pazienti con BPCO. Nello specifico lo studio di Ferguson (Ferguson, 2009) analizza 658 pazienti americani ed ha rilevato che all'inizio dello studio, secondo la valutazione della BMD, il 18% degli uomini e il 30% delle donne presentavano osteoporosi, mentre l'osteopenia era presente nel 42% e 41% di uomini e donne. Dopo 3 anni di trattamento, i cambiamenti nella BMD a livello di femore prossimale e della colonna lombare erano tuttavia piccoli e non significativi. Ecco una tabella riadattata proveniente da una revisione della letteratura (Inoue, 2016), che presenta prevalenze di fratture vertebrali rilevate in pazienti affetti da BPCO:

Studio	N	Uomini/ Donne	Età	BMI (Kg/cm^2)	Osteopenia /Osteoporosi	Fratture Vertebrali	Dettagli
Watanabe, 2015	136	136/0	71	21.5	43% / 39%	79%	Pazienti reclutati in un ospedale giapponese, di cui il 17% con uso passato di glucocorticoidi per via inalatoria o intravenosa
Graat-Verboom, 2011	255	158/97	68	27.1	46% /24%	37%	Pazienti BPCO clinicamente stabili in trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria
Graat-Verboom, 2012	133	80/53	69	26.8	48% 722%	32%	Pazienti BPCO clinicamente stabili con uso cronico di glucocorticoidi per via inalatoria
Ogura-Tomomatus, 2012	85	78/7	75	-	22% / 24%	35%	La totalità dei pazienti include 9 in trattamento con glucocorticoidi per via inalatoria
Carter, 2008	350	350/0	68	-	- / -	52%	Pazienti con episodi sintomatici di BPCO

Jørgensen, 2007	62	16/46	63	-	30% / 41%	24%	Pazienti di età 50-70 anni includono 9 pazienti in trattamento continuo con glucocorticoidi assunti per via inalatoria
McEvoy, 1998	312	312/0	69	-	- / -	Toracico/ Lombare: 49%/17%	Pazienti in trattamento con beta-agonisti per via inalatoria o glucocorticoidi includono 125 pazienti con uso di glucocorticoidi per via sistemica
Papaioannou, 2003	127	-	72	-	- / -	27%	Pazienti includono soggetti che assumono glucocorticoidi per via orale (74.7%) o inalatoria (86.6%)
Nuti, 2009	3030	1778/1262	70	27	- / -	41%	Pazienti clinicamente stabili
Kjensli, 2009	465	231/234	63	25	- / -	31%	Pazienti BPCO ammessi ad un programma di riabilitazione, includono 201 pazienti con una storia di utilizzo di glucocorticoidi per via orale
Katsura, 2002	20	0/20	72	22	- / -	40%	Pazienti BPCO in post-menopausa con una storia di uso cronico di glucocorticoidi per via sistemica

Di seguito alcuni studi che analizzano il rischio di rifrattura in pazienti con patologie polmonari.

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Nuti, 2009; Italia; n=3.030	Lo studio "Evaluation of Obstructive Lung disease and Osteoporosis" (EOLO) ha coinvolto 57 centri pneumologici ed ha analizzato 3.030 pazienti con BPCO, di cui 1.768 uomini e 1.262 donne (età media 69,9 ± 8,8 anni). Oltre il 50% dei pazienti aveva manifestato BPCO da oltre 5 anni e aveva utilizzato glucocorticoidi per via inalatoria. Tra 2.981 pazienti, 1.745 non presentavano fratture, mentre 1.236 (724 uomini (41,7%) e 512 donne (41,2%)), presentavano una o più fratture vertebrali. Degli uomini con fratture, il 46,8% presentava fratture lievi mentre le fratture erano moderate o gravi rispettivamente nel 46,6% e nel 6,7%. Le donne con fratture lievi corrispondevano al 49,7%, con fratture moderate del 39,7% e quelle con fratture gravi del 10,6%. Una storia di fratture dopo i 50 anni (polso, vertebre e femore prossimale) era presente in circa il 7% dei pazienti, con una percentuale più alta nelle donne rispetto agli uomini (9,6% vs 4,7%, rispettivamente) associata a più elevati tassi di prevalenza delle fratture vertebrali. Inoltre, le fratture multiple (≥3) erano più comuni negli uomini che nelle donne (rispettivamente 11,1% e 7%). Negli uomini c'era una forte associazione tra gravità della BPCO e fratture (p <0,001), a differenza delle donne (p = 0,049), mentre nella totalità della popolazione la gravità della BPCO risultava essere fortemente associata (p <0,001) alla prevalenza di pazienti con fratture multiple. Infine, è stato rilevato come la

	presenza di fratture dopo i 50 anni fosse associato al rischio di sviluppare ulteriori fratture vertebrali nei pazienti con BPCO (OR:1,83; 95% CI: 1,36-2,46).
Majumdar, 2010; Canada; n=245	Sono stati coinvolti 245 pazienti con BPCO di cui 22 con frattura vertebrale moderato/severa, mentre i restanti senza alcuna frattura vertebrale. Complessivamente, il 37% dei pazienti aveva 75 anni o più, ed il 44% era costituito da donne. Inoltre, il 30% ha registrato una durata della malattia superiore ai 10 anni, il 23% molto grave, il 37% ha richiesto l'ammissione ospedaliera e l'86% era già stato trattato con glucocorticoidi orali. La prevalenza complessiva di una o più fratture vertebrali documentate dalla radiografia del torace era di 22 su 245 (9%; 95% CI: 6-13%) nei pazienti in generale più anziani, e con maggior probabilità di avere una diagnosi di osteoporosi (57% vs il 12% dei pazienti senza frattura, p <0,001) e di questi, 10 (43%) pazienti non sono stati trattati per l'osteoporosi.
Watanabe, 2015; Giappone; n=136	Sono stati reclutati 136 uomini (età media 71,6 ± 8,9 anni) con BPCO di cui 38,8% con osteoporosi, il 79,4% (108/136) con fratture vertebrali prevalenti e due o più fratture in 77 soggetti (56,6%). Inoltre, nei due anni successivi (Watanabe, 2018) sono stati reclutati 61 uomini (età media 70.1 ± 8.2) con BPCO, di cui il 37,7% ed il 39,3% affetti da osteoporosi e osteopenia. Inoltre, è stata rilevata una prevalenza di fratture vertebrali del 75,4% e di fratture multiple del 55,7%. Infine, in questo studio si è visto come il punteggio trabecolare osseo fosse correlato con la misura BMD ed i parametri polmonari.
Liao, 2016; Cina; n=11.312	Sono stati reclutati 11.312 pazienti con BPCO di cui il 68,05% uomini e più del 74% over-65 anni. Tra pazienti che avevano manifestato una frattura (1944) il 7% presentava osteoporosi e il 3,6% era osteoporotico. Inoltre, è stato mostrato come il rischio di frattura fosse associato alla presenza di osteoporosi (HR: 1,50; 95% CI: 1,25–1,78).
Munhoz da Rocha Lemos Costa, 2018; Brasile; n=121	Sono stati coinvolti 121 pazienti (65 donne, età media 67,9 ± 8,6 anni). È stata rilevata una anormale misura BMD nell'88,4% dei pazienti: 49 (40,5%) avevano osteopenia (24 (36,9%) e 25 (44,6%) donne e uomini, rispettivamente) e 58 (47,9%) erano osteoporotici (33 (50,7%) donne e 25 (44,6%) uomini). Sono state riscontrate 184 fratture vertebrali in 70 pazienti con BPCO (prevalenza del 57,8 associate significativamente a basso BMD a livello del collo femorale (p = 0,02).
Gonçalves, 2018; Brasile; n=61	Sono stati inclusi 61 pazienti con BPCO (52-84 anni; 65,0 ± 6,42 anni negli uomini e 65,25 ± 5,42 anni nelle donne) di cui 35 erano utilizzatori di glucocorticoidi per via inalatoria mentre 26 non utilizzavano glucocorticoidi. Nel primo gruppo, i 35 soggetti (di cui 25 uomini) avevano età media 66.7 ± 5.8 ed il 28.6% era affetto da osteoporosi mentre nel secondo gruppo, i 26 soggetti (di cui 20 uomini) avevano età media pari a 62.8 ± 5.9 ed il 34.6% aveva osteoporosi. Secondo le scansioni DXA, a 22 pazienti (16 uomini e 6 donne) è stata diagnosticata l'osteoporosi, corrispondenti ai 3 su 7 pazienti (42,85%) con fratture vertebrali, di cui 6 uomini, e 19 pazienti (35,18%) senza fratture. Così nei 7 pazienti fratturati il 42.8% aveva osteoporosi, punteggio FRAX per fratture del femore prossimale pari a 1,4 e per MOF di 4,4. Al contrario, nei 54 non fratturati, il 35.2% era affetto da osteoporosi, il punteggio FRAX per le fratture del femore prossimale era di 1,15 e per MOF di 3,35.

Graumam, 2018; Brasile; n=99	Lo studio ha incluso 99 pazienti (età media 65,1 ± 8,9 anni e la cui maggior parte presentava carenza o insufficienza di vitamina D) comparati a 57 controlli (età media 65.8 ± 8.0 anni) senza BPCO. Il 40,4% dei pazienti con BPCO presentava osteoporosi rispetto al 13,0% dei controlli. Inoltre, nelle forme più gravi della BPCO, si identificava una maggior prevalenza di anomalie ossee in tutti i siti scheletrici ed una BMD significativamente più bassa, in particolare tra le donne. Per 95 pazienti è stata effettuata una valutazione radiografica delle fratture vertebrali ed in 40 pazienti sono state osservate deformità vertebrali: 14 pazienti avevano una deformità vertebrale (14,7%), 10 pazienti avevano 2 deformità vertebrali (10,5%), 11 pazienti ne avevano 3 (11,6%) e 5 pazienti da 4 a 6 (5,3%). Inoltre, sono state rilevate deformità vertebrali nel 42,2% degli uomini e nel 42% delle donne con BPCO. In più, soggetti con BPCO e deformità vertebrali erano significativamente più anziani di coloro senza deformità vertebrali e in particolare le donne mostravano valori BMD più bassi in tutti i siti e un tasso più elevato di osteoporosi densitometrica (punteggio T ≤- 2,5) rispetto alle donne con BPCO senza deformità vertebrali. Infine, la misura BMD rilevata a livello del collo del femore è stata identificata come il principale fattore associato alle fratture non vertebrali nelle donne con BPCO.
van Dort, 2018; Olanda; n=999	Sono stati inclusi 999 soggetti (età media 62,8±7 anni) con BPCO, nessuno dei quali utilizzatore di glucocorticoidi all'inizio dello studio. È stato rilevato come il 21,6% dei soggetti con BPCO avesse una frattura vertebrale prevalente, che colpiva soprattutto gli uomini. Si è visto come il verificarsi di ulteriori fratture vertebrali durante il periodo di osservazione fosse significativamente associato a fratture vertebrali prevalenti e così come l'incidenza delle VF fosse correlata al numero e alla gravità delle VF basali.
Akyea, 2019; UK; n=389.873	Sono stati coinvolti 80.874 pazienti over-40 anni con BPCO (età media 66.9±11 anni) e 308.999 soggetti senza BPCO (66,5±10,9 anni). La prevalenza dell'osteoporosi era maggiore per i pazienti con BPCO (5,7%) rispetto ai pazienti non-BPCO (3,9%, p <0,001). Entro 1 anno dall'identificazione, 1.504 (1,86%) pazienti con BPCO avevano una nuova diagnosi di osteoporosi rispetto ai 3.059 (1,12%) pazienti senza BPCO (p<0,001). Inoltre, 3.186 (3,94%) pazienti con BPCO avevano una diagnosi di osteoporosi oltre l'anno precedente l'inizio dello studio rispetto agli 8.822 (2,86%) controlli(p<0,001). Applicando lo strumento FRAX per i pazienti con BPCO, si sono individuati 29.035 (40,0%) pazienti con un rischio ≥3% per la frattura del femore prossimale, mentre per qualsiasi MOF, 6.221 (8,6%) pazienti presentavano un rischio ≥20%.
Luengo, 1991; Spagna; n=154	Sono stati reclutati pazienti con asma-steroideo dipendente, la cui prevalenza di fratture vertebrali nella colonna toracica e lombare era del 34%. I 32 pazienti (età media 58,3±9,4 di cui 10 uomini) con asma steroideo-dipendente e fratture vertebrali presentavano complessivamente 95 fratture, 83 nel torace e 12 nella colonna lombare

Trapianto di organo

La gestione della malattia ossea è stata spesso trascurata dopo il trapianto, quando l'attenzione clinica è rivolta alla funzionalità del nuovo organo (Damasiewicz, 2017). La malattia ossea post-trapianto è una delle principali complicanze presenti nella maggior parte dei pazienti e può aumentare il rischio di fratture, ridurre la qualità della vita, e infine ridurre la sopravvivenza del paziente (Kulak, 2014).

Trapianto di rene

I pazienti con trapianto renale hanno una prevalenza più elevata di osteopenia e osteoporosi (Braga Júnior, 2006; Marcén, 2007) e un aumentato rischio di fratture (O'Shaughnessy, 2002). La perdita ossea post-trapianto è una complicanza comune che si sviluppa nei primi mesi dopo il trapianto renale. Alcuni studi hanno mostrato come questo fenomeno si stabilizzi in seguito, mentre altri hanno ribadito che la perdita ossea possa continuare anche molti anni successivi (Marcén, 2007). Tuttavia, la maggior parte dei pazienti sottoposti a trapianto renale (RTR) ha preesistenti malattie renali croniche-disturbo minerale e osseo (CKD-MBD), che si traducono in cambiamenti nel metabolismo minerale e nella riduzione della densità minerale ossea (BMD) e della qualità, collegati a un aumento delle fratture e delle malattie cardiovascolari (Damasiewicz, 2017).

Di seguito alcuni studi che analizzano il rischio di rifrattura in pazienti che hanno subito trapianto di rene.

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Abbott, 2001; America; n=379	Sono stati individuati 379 pazienti (età media 47,65±14,02 anni) che hanno subito trapianto renale, siano stati ricoverati in ospedale con una diagnosi di dimissione primaria di fratture. Questi avevano 7,2 episodi di ricoveri per fratture ogni 1000 anni-persona a rischio (6,90 per uomini e 9,93 donne) per un totale di 52.562 anni a rischio dalla data del trapianto. Di tutte le fratture dopo trapianto, le più comuni sono state femore (34,8%), caviglia (17,7%), bacino (8,3%) e vertebre (5,3%). Tra i pazienti ricoverati in ospedale per fratture dopo il trapianto, il 3,8% è stato ricoverato in ospedale per frattura prima del trapianto, 0,8% non è stato ricoverato in ospedale per fratture dopo il trapianto. Così, il 5,4% (32,2 episodi per 1000 anni-persona a rischio, per un totale 465 anni-persona a rischio) di pazienti con una precedente storia di frattura sono stati ricoverati per frattura dopo trapianto renale, rispetto all'1,1% (6,98 episodi per 1000 anni-persona a rischio, per un totale 52.122 anni-persona a rischio) di tutti gli altri pazienti sottoposti a trapianto renale. Questo studio dimostra come le fratture ricorrenti siano state il principale fattore di rischio per le fratture verificatesi a seguito del trapianto.
Braga Júnior, 2006; Brasile; n=191	Sono stati reclutati 97 donne e 94 uomini (età media: 43,2 ± 1,0 e 46,6 ± 1,2 anni, rispettivamente) che hanno subito trapianto di rene. L'osteoporosi è stata riscontrata nell'8,5-13,4% dei pazienti con KT e l'osteopenia nel 30,9-35,1%. La prevalenza delle fratture da fragilità è stata analizzata in pazienti con KT, di cui 46 (24%) hanno presentato fratture (20 uomini e 26 donne, di cui 14 in post-menopausa): le fratture vertebrali sono state riscontrate in 29 pazienti (il 63% dei casi totali con frattura, 17 uomini e 12 donne) mentre 3 individui avevano manifestato contemporaneamente fratture periferiche e vertebrali. Dello stesso anno, uno studio italiano (Rolla, 2006) ha analizzato 20 soggetti sottoposti a trapianto di rene (di cui 13 uomini e 7 donna, 5 in post-menopausa; con rispettivamente età media di 46,2±2,5 e 53,7±4,7 anni). La metà dei pazienti presentava segni di fratture vertebrali, che variavano da una a quattro fratture, inoltre tra i pazienti con o senza fratture vertebrali (singole o multiple) non è stata evidenziata una differenza

	significativa rispetto al T-score. D'altra parte, la maggior parte delle fratture era prevalente nei pazienti con osteoporosi/osteopenia rispetto ai soggetti che soffrivano di altre osteopatie.
Marcén, 2007; Spagna; n=40	Sono stati inclusi 40 pazienti sottoposti a trapianto renale, 24 uomini e 16 donne, con età media di 41,8 anni. È stato rilevato come solo il 20% dei pazienti mostrasse normale BMD a livello della colonna lombare, mentre 21 (52,5%) avevano osteopenia e 11 (27,5%) l'osteoporosi. Di questi ultimi circa il 40% presentava una storia di fratture. Al contrario, la BMD misurata a livello del collo del femore mostrava: 14 pazienti (35,0%) con BMD normale; 20 (50,0%) con osteopenia; e solo 6 (15,0%) con osteoporosi. Nella coorte, 23 soggetti (66%) mostravano fratture vertebrali, la maggior parte delle quali erano localizzate nella colonna vertebrale dorsale. Il 30% presentava una frattura vertebrale; il 30% due; e il 6% più di due. Infine, la maggior parte dei pazienti ha mostrato osteoporosi o osteopenia 10 anni dopo il trapianto.
Pérez-Sáez, 2017; Spagna; n=40	Lo studio ha reclutato 40 soggetti che hanno subito trapianto di rene con età media 63,8 ± 11,1 e con più di 10 anni di follow-up (tempo mediano 17 anni; IQR: 13,2-20,7). In 13 (34,2%) di 38 pazienti, sono state rilevate fratture vertebrali prevalenti sebbene tutte fossero state subcliniche, di cui 10 pazienti presentavano fratture vertebrali di grado I e 3 di grado II. Infine, il punteggio FRAX mediano per le MOF era 5,8 (3,3-8,4) mentre per le fratture del femore prossimale dell'1,5 (0,8-3,3).
Nikkel, 2012; America; n=77.430	Un registro americano che racchiude tutte le informazioni relative ai trapianti (United Networks for Organ Sharing, UNOS), ha permesso di effettuare uno studio che ha incluso 77.430 adulti (età media 50±13 anni) che hanno avuto un primo trapianto di rene che hanno manifestato 2.395 fratture post-trapianto durante 30.6923 anni-persona di follow-up. I siti di frattura più comuni erano femore (29%), caviglia (15%) e colonna vertebrale (11%). È stato così verificato come le fratture pre-trapianto aumentino il rischio di sviluppare successive fratture post-trapianto (HR: 2,82; 95% CI: 2,33-3,43).
Jerman, 2017; Slovenia; n=507	Sono stati reclutati 507 soggetti con trapianto di rene, di cui 45% donne, con età media di 54,3 ± 12,0 anni e tempo medio di osservazione post-trapianto di 9,7 anni (1,4 - 36,3 anni). Prima del trapianto, sono stati registrati 80 (15,8%) pazienti con 107 fratture non vertebrali. Nel post-trapianto, 64 pazienti (12,6%) hanno subito 89 fratture non vertebrali (di cui 44 pazienti (68,8%) avevano solo 1 frattura, 15 pazienti (23,4%) avevano 2 fratture e 5 (7,8%) avevano 3 fratture) e di questi 13 (20,3%) pazienti con fratture maggiori. La percentuale di fratture rispetto al tempo dopo il trapianto era la seguente: 13,5% (12) nel primo anno post-trapianto, 23,6% (21) nel secondo e terzo anno post-trapianto, 42,7% (38/89) tra 3 e 10 anni dopo il trapianto e 20,2% (18) più di 10 anni dopo il trapianto. È stata anche rilevata una bassa BMD nella regione del collo femorale, ma non nella regione lombare, così da essere considerato nel periodo 1-10 anni dopo il trapianto come un fattore di rischio per le fratture non vertebrali, comprese le fratture maggiori.
Arnold, 2018; UK e Stati Uniti; n=30.095	Sono stati reclutati 18.493 che hanno subito trapianto di rene (età media 48 anni) da UK e 11.602 (età media 51 anni) dagli Stati Uniti. È stato rilevato come le donne di età superiore ai 50 anni avessero i tassi più elevati di frattura da 1 a 10 anni. Inoltre, l'avanzare dell'età, il genere femminile e aver avuto una frattura pre-

	trapianto erano alcune caratteristiche che fortemente si mostravano essere associate con lo sviluppo di una frattura post trapianto.
Gaipov, 2019; America; n=839	Spesso, nei trapiantati di rene è anche presente la sindrome complessa-malnutrizione infiammazione, la cui severità viene valutata grazie ad uno score (Kalantar-Zadeh, 2003). Un recente studio, (Gaipov, 2019) ha reclutato 839 soggetti con età media 51 ± 13 anni di cui il 56% costituito da uomini. Nei trapiantati, considerando i soggetti con sindrome non particolarmente grave, il 12% aveva una precedente storia di fratture contro il 24% dei soggetti con sindrome grave, inoltre il 5% vs l'11% dei due gruppi, manifestavano fratture durante il periodo di osservazione. Così è stata riscontrata una associazione significativa tra rischio (OR) di frattura e storia precedente di frattura, pari a 1,28 (95% CI: 1,08-1,51) tra coloro con una grave vs non grave sindrome. La stessa associazione è stata riscontrata per il numero di fratture (OR: 1,24; 95% CI: 1,06-1,44).
Naylor, 2014; Canada; n=557	Durante il periodo di studio, 458 (82%) di 557 pazienti adulti, di cui il 64% uomini, di età 45,0±11,9 anni con trapianto renale sono stati sottoposti a misurazione della BMD, in media 1,1 anni post-trapianto. Durante un follow-up medio di 6 anni, 21 (4,6%) pazienti hanno subito una MOF rivelando punteggi medi di FRAX MOF significativamente più elevati degli che non avevano sostenuto una MOF (senza BMD 8,3±7,6 vs 5,5±4,5; con BMD 6,8±5,5 contro 4,9±3,7). Il gradiente di rischio per la previsione MOF era statisticamente significativo per i punteggi FRAX MOF (per FRAX senza BMD HR: 1,66; 95% CI: 1,10-2,50; per FRAX con BMD HR:1,64; 95% CI: 1,07-2,51; entrambi p<0,05). Il rischio di frattura MOF osservato a 10 anni era del 6,3% (95% IC: 3,4-9,2%) ed era concorde con il previsto rischio MOF a 10 anni (4,9%, 95% CI: 4,6-5,2% con BMD; 5,6%,95% CI: 5,2-6,2% senza BMD). Sulla base dei criteri della National Osteoporosis Foundation, il 19,0% dei pazienti sottoposti a trapianto renale è stato considerato a rischio elevato di fratture il che suggerirebbe un trattamento, inoltre, il FRAX ha identificato 12 ulteriori soggetti che necessiterebbero l'inizio di una terapia, ma che non sono stati identificati dai punteggi T osteoporotici.

Trapianto di polmone o di cuore

L'osteoporosi è prevalente tra coloro che subiranno trapianto di cuore o di polmone, con tassi pre-trapianto compresi tra il 13% e il 23% per il cuore (Leidig-Bruckner, 2001; Kerschan-Schindl, 2003; Dolgos, 2010) e dal 29% al 67% per il polmone (Førli, 2008; Spira, 2000; Trombetti, 2000; Tschopp, 2002; Dolgos, 2010; Lakey et al; 2011; Wang, 2013).

Di seguito alcuni studi che analizzano il rischio di rifrattura in pazienti che hanno subito trapianto di polmone o di cuore.

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Spira, 2000; Canada; n=28	È stato analizzato il livello di BMD in 28 pazienti prima e da 6 a 12 mesi dopo essere stati sottoposti a trapianto di polmone (16 uomini e 12 donne; età media 53,5 anni). Prima del trapianto, 9 su 28 pazienti (32%) avevano osteoporosi/osteopenia a livello della colonna lombare, mentre 15 su 28 pazienti (54%) avevano osteoporosi e 9 su 28 (32%) avevano osteopenia a livello del collo del femore. Una riduzione statisticamente significativa della BMD è stata rilevata

	in entrambi i siti post-trapianto (entro 6-12 mesi): per l'osteoporosi 50% e 78% mentre per l'osteopenia il 39% ed il 14%. Inoltre, 5 dei 28 pazienti (18%) hanno subito fratture osteoporotiche entro 6-12 mesi dopo il trapianto: corpo vertebrale (4 pazienti) e caviglia (1 paziente).
Lakey, 2011; America; n=137	Sono stati reclutati 137 pazienti, di cui 74 (54%), con età media era di 52,7 ± 12,1 anni. Nell'86% della popolazione totale era presente una misurazione anomala della BMD, definita come la presenza combinata di osteoporosi e osteopenia in qualsiasi sito osseo ed una diagnosi generale di osteoporosi e osteopenia era prevalente nel 37% e nel 49% dei soggetti, rispettivamente, mentre solo il 14% della popolazione aveva BMD normale in tutti i siti. Su 133 individui, 31 soggetti (23%) presentavano 64 fratture vertebrali e la maggior parte (92%) delle fratture si trovava nella colonna vertebrale toracica. Inoltre, gli uomini (25) avevano più probabilità rispetto alle donne (6) di avere una frattura vertebrale. Si è concluso che non vi era inoltre alcuna correlazione tra la presenza di una frattura vertebrale con la presenza di osteoporosi o la presenza combinata di osteoporosi e osteopenia.
Wang, 2013; Nuova Zelanda; n=127	Sono stati inclusi 52 soggetti con trapianto cardiaco e 75 di polmone che hanno registrato una misurazione della BMD prima del trapianto (tempo medio 6,5 mesi per i trapiantati di cuore e 9 mesi di polmone). Il T-score era più alto nei trapiantati cardiaci rispetto ai polmonari, inoltre, le densità ossee rientravano nell'intervallo osteopenico o osteoporotico nel 23,1% e 7,7% dei pazienti con trapianto cardiaco e nel 36,0% e 30,7% dei pazienti con trapianto di polmone. I dati disponibili per 18 pazienti cardiaci e 29 pazienti polmonari 1 anno dopo il trapianto hanno rivelato, il decremento della BMD fosse del 3,5% (colonna vertebrale) e dell'8,7% (collo femorale) per i pazienti con trapianto di cuore e del 2,4% (colonna vertebrale) e del 5,6% (collo del femore) per i pazienti con trapianto di polmone; tuttavia, solo i cambiamenti nella BMD del collo femorale si sono mostrati significativi. Inoltre, la BMD del collo femorale era significativamente più bassa a 2 e 2,5 anni rispetto al basale sia ne trapiantati di cuore che di polmone, ma non sono stati rilevati cambiamenti ad 1 anno. In più, si è verificato un aumento significativo della percentuale di pazienti cardiaci con osteoporosi da prima del trapianto a 1 anno post-trapianto (p=0.0027) con una riduzione non significativa della percentuale di osteopenici (p=0.8566). Non ci sono stati cambiamenti significativi nella percentuale di pazienti trapiantati di polmone con osteopenia o osteoporosi (rispettivamente p=0.7961 e p=0.3594). La percentuale di pazienti cardiaci con osteoporosi era più alta a 2,5 anni rispetto al basale (31,3%, p=0. 0150), così come la percentuale di pazienti con trapianto al polmone e osteopenia (80,0%, p=0.0017 dal basale, P=0.0032 da 1 anno). Dei 4 destinatari cardiaci con T-score pre-trapianto rientranti nel range osteopenico, 3 hanno sviluppato osteoporosi e 1 è rimasto osteopenico a 1 anno. I 2 pazienti cardiaci che erano osteoporotici al basale sono rimasti osteoporotici a 1 anno nonostante l'inizio di terapia con bifosfonati. Dei 10 destinatari polmonari con T-score nei limiti dell'intervallo osteopenico, 5 sono diventati osteoporotici (3 hanno iniziato i bifosfonati prima dell'anno post-trapianto) e 5 sono rimasti osteopenici (2 hanno iniziato i bifosfonati prima dell'anno post-trapianto) a 1 anno. Degli 8 destinatari polmonari osteoporotici al basale, 6 sono rimasti osteoporotici (3 hanno iniziato i bifosfonati prima dell'anno post-trapianto) e 2

	sono diventati osteopenici (uno ha iniziato i bifosfonati prima dell'anno post-trapianto) a 1 anno.

Trapianto di fegato

L'osteoporosi è una grave complicanza che spesso si verifica dopo il trapianto di fegato. Come risultato della preesistente malattia epatica cronica e delle alte dosi di agenti immunosoppressori, la maggior parte dei pazienti con trapianto di fegato mostra una perdita accelerata della massa ossea entro i primi 3 o 6 mesi dopo l'intervento chirurgico, con conseguente rischio di fratture maggiori (Hommann, 2007).

Di seguito alcuni studi che analizzano il rischio di rifrattura in pazienti che hanno subito trapianto di fegato.

Studi **Autore, Anno e Paese; numerosità**	**Rischio di rifrattura**
Giannini, 2000; Italia; n=46	Lo studio ha osservato una perdita ossea continua al collo del femore per lungo tempo dopo il trapianto, mentre è stato dimostrato un miglioramento significativo della BMD della colonna vertebrale (15-18). Difatti, lo studio ha coinvolto 46 pazienti di età 47,0 ± 1,4 (35 uomini, 11 donne) sottoposti a trapianto di fegato 1-48 mesi prima e di questi 21 pazienti sono stati osservati per i successivi 24 mesi. La BMD misurata a livello della colonna vertebrale si è rilevata inferiore in 14 pazienti (30%) classificati come osteoporotici, mentre solo 7 pazienti (15%) avevano una normale misurazione, inoltre, la percentuale di pazienti osteoporotici era persino più alta a livello del collo femorale: 21 pazienti (46%) mentre solo 6 i soggetti (13%) avevano normale BMD. Dopo un anno di follow-up la densità ossea è diminuita in modo significativo a livello del collo del femore ma non alla colonna lombare mentre dopo 24 mesi di follow-up non si sono verificati cambiamenti significativi circa la densità ossea a livello della colonna lombare, mentre la massa ossea del collo femorale ha continuato a essere significativamente inferiore rispetto al valore basale. Così, alla fine del periodo di studio di 24 mesi, la percentuale di pazienti osteoporotici, come confermato dalla misurazione BMD del femorale, era del 43%.
Baccaro, 2011; Brasile; n=23	Sono state reclutate donne sottoposte a trapianto di fegato con età media di 52,5 anni. Delle 23 donne, 13 (56,5%) erano in post menopausa. È stata rilevata una riduzione della massa ossea nel 56,5% dei soggetti a seguito del trapianto: di cui il 34,8% con una riduzione della massa ossea ed il 21,7% con osteoporosi.
Segal, 2003; Israele; n=29	Lo studio ha analizzato 29 pazienti con età media di 50,4 ± 15,3 anni (48,4 ± 13,2 anni nelle donne e 51,8 ± 17,0 anni negli uomini) e con durata media del periodo post-trapianto di 7,5 ± 4,1 anni (9,0 ± 3,2 anni nelle donne e 6,5 ± 4,4 anni negli uomini). Un totale di 19 pazienti (65,5%), di cui 11 uomini (64,7% di tutti gli uomini) e 8 donne (66,6% di tutte le donne), hanno registrato una ridotta BMD in almeno un sito di misurazione (colonna vertebrale o del collo del femore). Inoltre, sono state riportate fratture da trauma minimo (23 fratture) in 12 pazienti (41,4%), nello specifico 11 pazienti (37,93%) hanno riportato circa 14 fratture appendicolari precedenti e 5 pazienti (17,24%) ha riferito circa 9 fratture vertebrali. Prima del trapianto, sono state verificate 4 fratture (1 vertebrale) e 19 sono state osservate dopo

	il trapianto, la maggior parte delle quali entro il primo anno (53% delle fratture post-trapianto). I risultati sono simili a quelli di Giannini (Giannini, 2000).
Krol, 2014; Olanda; n=201	Sono stati inclusi 201 pazienti, 142 erano uomini (71%), con età mediana di 53 anni (18–70 anni, solo 4 pazienti di età inferiore ai 20 anni). Prima del trapianto, l'osteoporosi e l'osteopenia sono state riscontrate rispettivamente nel 18% e 36% dei pazienti come rilevato da misurazione BMD a livello della colonna lombare e nel 9 e 42% dei pazienti a livello del collo femorale. Un totale di 99 pazienti (56%) aveva una o più fratture vertebrali, principalmente fratture di grado 1 (87%). Dei pazienti con fratture vertebrali prevalenti, 20 avevano osteoporosi (22%), 38 avevano osteopenia (42%) e 41 avevano una BMD normale (36%). A seguito del trapianto è stato verificato come la misura BMD fosse diminuita significativamente in entrambi i siti (colonna vertebrale lombare e collo del femore) stabilizzandosi successivamente fino a 12 mesi dopo il trapianto a livello della colonna lombare, al contrario, la BMD rilevata a livello del collo del femore è rimasta costantemente al di sotto dei valori pre-trapianto, anche se non ha dimostrato alcun ulteriore declino fino a 5 anni di follow-up. Così l'incidenza cumulativa dell'osteoporosi è stata rilevata da misura BMD per la colonna lombare e collo del femore a 6 mesi (7% vs 8,5%), 12 mesi (12,1% vs 10,5%) e 5 anni (14,7% vs 19,5%). Infine, la prevalenza delle fratture è aumentata dal 56% al momento pre-trapianto a 78 su 115 pazienti (68%) a 6 mesi, e 75 su 106 pazienti (71%) a 12 mesi dopo trapianto.

Malattie Osteometaboliche

Data l'associazione tra patologie "rare" e metabolismo osseo, sistemi di screening e di sorveglianza dovrebbero essere messi in atto per ridurre la perdita di densità minerale ossea e prevenire il rischio di rifrattura tra i soggetti affetti da tali malattie.

Fibrosi cistica

La fibrosi cistica (CF) è tra le più comuni malattie genetiche autosomiche fatali recessive, inoltre la bassa densità minerale ossea (BMD) è comune nei pazienti adulti affetti da CF (Hecker, 2004; Aris, 2005). Una meta-analisi (Paccou, 2010) condotta su 1.055 pazienti con CF (età mediana: 28,2 anni) il cui 53,8% costituito da uomini. Su 888 pazienti la prevalenza di osteoporosi è risultata essere pari al 23,5% (95% CI: 16,6-31,0) sebbene con elevata eterogeneità tra gli studi inclusi, la prevalenza di osteopenia (679) è risultata essere del 38,0% (95%CI: 28,2-48,3), di fratture vertebrali (683) del 14,0% (IC 95%, 7,8-21,7) e di fratture non vertebrali (553) del 19,7% (95% CI: 6,0-38,8).

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Papaioannou, 2008; Canada; n=56	Sono stati arruolati soggetti con CF ed età media di 25,2 anni, di cui il 43% uomini ed il 75% aveva un'età compresa tra 15 e 31 anni mentre il 25% aveva un'età compresa tra 32 e 51 anni. All'inizio dello studio, 8 su 49 pazienti (16,3%) aveva almeno una frattura di Grado 1 prevalente mentre fratture vertebrali multiple sono state osservate in 4 (8,2%) pazienti. Durante il periodo di osservazione, si sono verificate 4 nuove fratture, con un tasso di incidenza dell'8,5%; 3 pazienti hanno avuto una nuova prima frattura e un paziente ha avuto un'ulteriore frattura vertebrale. L'età media al follow-up per i pazienti con una nuova frattura era di 35,6 anni rispetto ai 28,1 anni per pazienti senza frattura. Si è visto come il tasso

	corrispondente ad almeno una frattura vertebrale di grado 1 (sia incidente che prevalente) fosse aumentato al 21,3% dei pazienti (10/47). Inoltre, la percentuale di BMD è risultata-3,62% per i pazienti con frattura (incidente o prevalente; 5) e - 1,90% per i non fratturati (22): rispettivamente alla colonna vertebrale -3,69% per i fratturati (5) vs -1,01% per i non fratturati (23) e così al femore prossimale pari a -6,04 (SD 12,1) per i fratturati (5) e -2,32 per i non fratturati (23). Questo studio dimostra che la prevalenza della frattura vertebrale nei giovani adulti con CF risulta essere simile a quella rilevata negli over-50anni (Jackson, 2000).

Deficit dell'ormone della crescita

L'ormone della crescita (GH) è un ormone peptidico che svolge un ruolo centrale nel metabolismo osseo, sia direttamente che indirettamente, attraverso la produzione locale e sistemica del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) (Giustina, 1998; Ohlsson, 1998) il cui decremento è associato ad un maggior numero di fratture osteoporotiche (Garnero, 2000; Ohlsson, 2011). L'importanza del GH nella fisiologia ossea è illustrata in pazienti con deficit dell'ormone della crescita (GHD), che hanno una bassa densità minerale ossea (BMD) e un aumento del rischio di fratture (Carroll, 1998; Mazziotti et al, 2006).

Autore, Anno e Paese; numerosità	**Rischio di rifrattura**
Rosén, 1997; Svezia; n=107	Sono stati reclutati 107 pazienti con malattia ipofisaria, di cui 69 uomini (età media 53 anni) e 38 donne (età media 54 anni). È stato utilizzato un questionario sia per i pazienti che per i controlli rispetto alla verifica dell'avvenuta frattura durante il periodo di osservazione, rispettivamente 28 dei 107 nei pazienti e 28 dei 323 nei controlli. Così il rischio (OR) di frattura era significativamente elevato 3,49 (95% CI: 1,85-6,56) nei pazienti.
Mo, 2015; America; n=10.673	Sono stati inclusi soggetti provenienti da Stati Uniti, Canada, Giappone e 14 Paesi Europei, non ha mostrato nessuna evidenza nel rischio di frattura in soggetti che ricevevano o no trattamento con GH in presenza di osteoporosi (HR: 0,97; 95% CI: 0,48–1,95).
Wüster, 2001; Germania; n=2.084	È stato utilizzato un questionario per rilevare la presenza di fratture considerando pazienti provenienti da 26 paesi (di cui la maggior parte da Svezia, Germania, Regno Unito, Paesi Bassi, Belgio e Austria). Sono così stati reclutati 2084 pazienti (1.112 uomini e 972 donne) con un'età media di 50 anni. La prevalenza di fratture nei pazienti di età superiore ai 60 anni era 2,66 volte superiore a quella riscontrata nei soggetti sani.

Osteomalacia

La mancanza della vitamina D negli adulti porta all'osteomalacia, la cui caratteristica istologica è la mineralizzazione difettosa dell'osteoide, che porta al suo accumulo sulle superfici ossee (Basha, 2000). Clinicamente, l'osteomalacia si manifesta con dolore osseo progressivo generalizzato, debolezza muscolare, ipocalcemia, pseudo-fratture. Si ritiene che l'osteomalacia sia rara, tuttavia, i pazienti con varie malattie gastrointestinali sono noti per esserne a rischio (Honasoge, 1995).

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Basha, 2000; America; n=17	Sono stati considerati 17 pazienti con osteomalacia di cui 14 donne (12 in post-menopausa); Tutti i 17 pazienti avevano un disturbo gastrointestinale mentre 13 (76%) avevano subito almeno una frattura osteoporotica (polso, colonna vertebrale o anca). In 12 pazienti, una scansione ossea ha mostrato un altro tipo di frattura appendicolare o una pseudo-frattura. A seguito del trattamento con vitamina D, sebbene i pazienti notino un netto miglioramento dei sintomi, potrebbero rimanere a rischio di fratture (difatti anche se la BMD si è rilevata essere in aumento nella colonna vertebrale e nel femore prossimale, tuttavia i valori assoluti sono rimasti bassi in tutti i siti di misurazione). Pertanto, sottoporre i pazienti tempestivamente al trattamento sembra essere cruciale, soprattutto perché quasi tutti, se non tutti, traggono beneficio dal trattamento. Inoltre, i pazienti che sviluppano disturbi associabili al malassorbimento intestinale dovrebbero essere sottoposti a misurazioni annuali dei livelli sierici di 25-idrossivitamina D e dell'ormone paratiroideo (Rao, 1999). Una strategia alternativa sarebbe quella di trattare annualmente tutti i pazienti sensibili con una dose maggiore di vitamina D (Heikinheimo, 1992).

Talassemia

La talassemia è un'emoglobinopatia ereditaria, con conseguente inefficacia nell'ematopoiesi (Higgs, 2012). In particolare, le beta-talassemie sono un gruppo di patologie ematiche ereditarie caratterizzate da una produzione anormale di catene beta di emoglobina con fenotipi variabili che vanno dall'anemia grave a soggetti clinicamente asintomatici (Galanello, 2010). Esistono tre varianti riconosciute di β-talassemia: lo stato "portatore" della β-talassemia, la talassemia intermedia (TI) e la talassemia major (TM). L'entità della gravità clinica è direttamente correlata al livello di squilibrio tra le catene alfa globiniche e le catene non alfa globiniche (Galanello, 2010).

Mastocitosi

La mastocitosi è una condizione rara caratterizzata dalla proliferazione dei mastociti da un ampio spettro di manifestazioni coinvolgenti vari organi e tessuti. L'osteoporosi è una delle manifestazioni più frequenti della mastocitosi sistemica, in particolare negli adulti. L'osteoporosi secondaria alla mastocitosi è spesso complicata da un'elevata recidiva di fratture da fragilità, principalmente vertebrali, che possono portare a grave disabilità. La perdita ossea è il risultato di diversi meccanismi, non ancora completamente noti. È noto però che vi è una predominanza di riassorbimento osseo e tra gli stimoli che guidano l'attività osteoclastica, la più importante sembra essere il pathway RANK-RANKL. La mastocitosi sistemica va sospettata in particolare nei pazienti allergici con storia di shock anafilattico che presentano fratture da fragilità (prevalentemente vertebrali). Il test più affidabile per screenare i pazienti con sospetta osteoporosi secondaria a mastocitosi è la triptasemia, anche se sono possibili falsi negativi o positivi (Rossini, 2016b; Orsolini, 2018).

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Degboé, 2017; Francia; n=89	Sono stati considerati 89 pazienti (età media 44,6) con SM, di cui 51 donne (57,3%) e rispettivamente soggetti con frattura da fragilità e senza pari a 25 e 64 individui. Sono state identificate un totale di 106 fratture: il 94,3% erano fratture da fragilità. Inoltre, 13 pazienti (14,6%) avevano fratture vertebrali multiple, ed 11 pazienti (12,4%) avevano osteoporosi ma non avevano manifestato fratture da fragilità, al contrario 16 pazienti (18,0%) avevano una storia di fratture da fragilità ma senza essere affetti da osteoporosi.

Cirrosi biliare primaria

L'osteoporosi risulta comune nei pazienti con cirrosi biliare primaria (PBC), suggerendo che il tasso di osteoporosi non sia diverso da quello osservato nelle donne in post-menopausa (Shih, 1987). Questa condizione potrebbe influire sul rischio maggiore di frattura, anche se i risultati sembrano essere contrastanti (Boulton-Jones, 2004)

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Guañabens, 1992; Spagna; n=38	Lo stato osseo è stato valutato in 38 donne con PBC (38-65 anni) in un trial europeo (Guañabens, 1992) per studiare gli effetti della ciclosporina A. Nello specifico, la densità minerale ossea e le fratture vertebrali sono state rivalutate dopo 12-47 mesi in 19 di questi pazienti (dieci con ciclosporina e nove con placebo). Dopo 12 a 47 mesi (mediana 24 mesi) della prima valutazione, non sono stati osservati cambiamenti significativi della BMD in 10 pazienti che assumevano CsA, mentre la BMD è diminuita significativamente in 9 pazienti che hanno ricevuto placebo paziente in terapia con placebo ha sviluppato una nuova frattura vertebrale entro 6 mesi dalla fine dello studio.

Osteogenesi imperfetta

L'osteogenesi imperfetta (OI) è una malattia ereditaria del tessuto connettivo causata da mutazioni dei geni coinvolti nella biosintesi o dalla modifica post-trascrizione del collagene di tipo 1 (Forlino, 2016). Questa è suddivisibile in quattro tipi, la cui prevalenza corrispondente al tipo I (meno grave e più frequente), III e IV risulta essere di 5.16, 0.89 e 1.35 per 100000 abitanti rispettivamente (7.4/100000 la totalità) mentre per la II tipologia è molto bassa perché fatale fin dalla nascita (Lindahl, 2015). L'OI è una displasia scheletrica relativamente comune caratterizzata da fragilità ossea che porta a fratture multiple con trauma minimo (Matsushita, 2020) la cui prevalenza oscilla tra 7.4 (Lindahl, 2015) e 10.6 (Andersen, 1989). Inoltre, la diminuzione della BMD predispone i soggetti a fratture vertebrali da compressione simili a quelle verificate in pazienti con osteoporosi (Gil et a., 2017).

Ipogonadismo

Gli ormoni gonadici svolgono un ruolo nell'integrità ossea degli uomini analoga al loro ruolo nelle donne (Stanley et al, 1991).

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
Francis, 1986; UK; n=13	È stato reclutato un gruppo eterogeneo di 13 uomini con ipogonadismo: 7 uomini (età media 60, intervallo 31-79) con 2 o più fratture vertebrali e 6 uomini (età media 61,5, intervallo 28 -76) senza fratture vertebrali. Gli uomini ipogonadici senza fratture non avevano evidenza di osteoporosi trabecolare o corticale. Al contrario, gli uomini ipogonadici con fratture vertebrali presentavano osteoporosi sia trabecolare (riduzione del numero di trabecole) che corticale.

Distrofia muscolare di Duchenne

La distrofia muscolare di Duchenne è una malattia neurodegenerativa recessiva legata all'X causata da una mutazione del gene della distrofina (Hoffman, 1987; Emery, 1991). I cambiamenti scheletrici nella distrofia muscolare di Duchenne (DMD) sono comunemente dovuti alla presenza dell'osteoporosi il che provoca un aumento della prevalenza di fratture (McDonald, 2002).

Autore, Anno e Paese; numerosità	Rischio di rifrattura
McDonald, 2002; UK; n=378	Sono stati reclutati 378 bambini di età media pari a 12 anni. La prevalenza di fratture è stata stimata essere del 20,9% nei bambini con DMD. Dallo studio emerge che la caduta sia il meccanismo più frequente di frattura.
Perera, 2016; Australia; n=48	Sono stati reclutati 48 ragazzi (età media 13,6 anni), complessivamente 22 (46%) erano in grado di camminare e 26 (54%) no. In generale, 21 dei 48 ragazzi (43%) aveva subito almeno 1 frattura e 9 hanno avuto episodi multipli di frattura. La probabilità di subire almeno 1 frattura per tutti i pazienti con distrofia muscolare di Duchenne era del 4% all'età di 6 anni, del 9% all'età di 9 anni, del 31% all'età di 12 anni, del 60% all'età di 15 anni.

2.5. CONTINUITÀ ASSISTENZIALE

2.5.1 Appropriatezza diagnostica

Anamnesi

Per i pazienti con pregresse fratture da fragilità, l'anamnesi ha un ruolo fondamentale per determinare la sede e il numero delle fratture, per raccogliere informazioni sulla storia clinica del paziente e per valutare correttamente i fattori di rischio. Vanno, infatti, attentamente indagate la presenza di comorbosità, l'assunzione di farmaci che possano interferire con il metabolismo osseo e, nelle donne, l'anamnesi ginecologica e l'età della menopausa.

Esame obiettivo

Deve valutare la postura del paziente ed in particolare se si è verificato un aumento della cifosi dorsale e/o una riduzione dell'altezza che potrebbero indicare la presenza di uno o più cedimenti vertebrali.

Diagnosi strumentale

La diagnosi di osteoporosi viene effettuata tramite quantificazione della BMD mediante la metodica DXA, che rimane tuttora il gold standard. L'indagine ultrasonografica (quantitative US, QUS) fornisce due parametri (velocità ed attenuazione) che sono indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea, ed è stata utilizzata prevalentemente in due siti, le falangi ed il calcagno. È dimostrato che i parametri ultrasonografici sono in grado di predire il rischio di fratture osteoporotiche (femorali e vertebrali) in maniera non inferiore alla DXA lombare o femorale, sia nelle donne in post-menopausa che negli uomini, ma non possono essere utilizzati per la diagnosi di osteoporosi. La QUS può essere utile quando non è possibile una valutazione DXA lombare o femorale, e può essere utilizzata per indagini di screening di primo livello, considerandone i costi relativamente bassi, la facile trasportabilità e l'assenza di radiazioni. Solo nell'impossibilità di una valutazione DXA, un basso valore ultrasonografico, in presenza di altri fattori di rischio clinici per frattura, può giustificare un intervento terapeutico. In alternativa alla DXA sono in corso di valutazione altre metodiche come la Radiofrequency echographic multispectrometry (REMS) e la Quantitative Computerized Tomography (QCT). Anche la radiologia convenzionale (radiografia, RM spinale e TC spinale) ha un ruolo nella diagnostica delle fratture da fragilità.

- **Densitometria ossea computerizzata a raggi X**

La densitometria a raggi X (DXA) permette di valutare quantitativamente ed in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea ed in particolare la densità minerale areale (BMD) in g/cm^2.
La DXA è considerata il predittore più importante del rischio di fratture da fragilità, sebbene la diagnosi di osteoporosi non possa essere formulata sulla base del solo dato densitometrico, ma va posta secondo un giudizio clinico complessivo. La DXA viene erogata dal SSN, ai sensi del D.M. del 12/01/2017 (GU Serie Generale n.65 del 18-3-2017 -Suppl. Ordinario n.15) che regola i livelli

essenziali di assistenza (LEA). Una pregressa frattura da fragilità è riconosciuta come indicazione all'esecuzione di una densitometria DXA, a qualunque età. Se la pregressa frattura da fragilità è di vertebra o di femore, l'indagine non è ritenuta indispensabile per l'avvio del trattamento (AIFA, Nota 79), anche se può risultare utile ed in questo caso procrastinabile.

I siti più comunemente misurati sono la colonna lombare ed il femore prossimale. L'esame densitometrico dovrebbe essere effettuato, se possibile, a livello del rachide lombare (L1-L4), del collo femorale o del femore prossimale totale e, per definizione, deve essere considerato il valore di T-score più basso tra questi siti. È inoltre da tenere in considerazione che molti fattori o condizioni cliniche dei pazienti possono interferire con la corretta misurazione della BMD. Ad esempio, una frattura vertebrale a livello lombare può causare un falso aumento densitometrico, similmente può fare l'artrosi della colonna. Per essere valutabile, la DXA lombare deve includere almeno 2 segmenti vertebrali da L1 a L4 consecutivi. Nei pazienti anziani (>65 anni) va quindi tenuto in considerazione che la valutazione densitometrica femorale può essere più affidabile e precisa. La misurazione in altri siti (es. avambraccio) va limitata in casi particolari nei quali la valutazione della colonna e del femore sia inaccurata o in caso di grave obesità centrale o iperparatiroidismo primitivo.

La valutazione DXA può essere affinata con l'utilizzo di nuovi software che analizzano alcuni parametri microarchitetturali correlati alla resistenza dell'osso, come l'HSA (Hip Structural Analysis) ed il TBS (Trabecular Bone Score). L'HSA valuta gli indici di resistenza e i parametri geometrici del femore prossimale. Il TBS è, invece, un software che elabora il grado di disomogeneità della scansione densitometrica vertebrale. Il TBS, in particolare, consente di migliorare, rispetto alla misura della sola BMD, la capacità di predire il rischio di frattura. Esso avrebbe un ruolo particolarmente significativo nella classificazione dei soggetti a rischio per frattura da fragilità con valori di BMD nel range normale o di osteopenia. Questa applicazione è stata approvata dalla FDA, ma la sua utilità nella pratica clinica non è ancora ben definita.

La DXA permette inoltre la diagnosi delle fratture vertebrali tramite analisi Vertebral Fracture Assessment (VFA) o morfometria. La sensibilità e la specificità della VFA nella diagnosi di fratture vertebrali sono quasi comparabili a quelle della radiografia standard. Inoltre, l'immagine della colonna in toto (tratto T4-L4) fornita dalla VFA tramite DXA non è alterata dall'effetto di parallasse tipico della radiografia standard, questo poiché il raggio X emesso dal densitometro è perpendicolare al detettore. La VFA ha, inoltre, una bassa dose di esposizione radiante per il paziente (50 μSv, circa 1/100 rispetto ad una radiografia tradizionale). Tuttavia, non sempre la VFA è in grado di differenziare una frattura vertebrale da deformità vertebrali di altra natura.

- **REMS**

La metodica REMS è stata sviluppata recentemente e permette di quantificare la BMD tramite l'analisi con ultrasuoni della corticale ossea a livello femorale e a livello lombare. Recenti studi (Adami, 2020d; Di Paola, 2019) hanno mostrato che la REMS ha valori di specificità e sensibilità nella diagnosi di osteoporosi comparabili alla DXA. Il vantaggio della metodica REMS risiede nell'assenza di radiazioni e nella praticabilità legata alle dimensioni contenute della strumentazione.

- **Quantitative Computerized Tomography (QCT)**

La metodica QCT è una metodica radiologica di secondo livello nella diagnostica differenziale delle lesioni ossee e viene effettuata tramite una scansione tridimensionale che può fornire valori accuratiti di densità minerale ossea volumetrica (g/cm^3). La QCT permette, inoltre, di analizzare l'architettura ossea in maniera dettagliata, consentendo di distinguere l'osso trabecolare da quello corticale. È in sviluppo una metodica ad alta risoluzione per la valutazione di segmenti ossei periferici (HR-pQCT). Nella valutazione dell'osteoporosi, la QTC trova attualmente impiego nella ricerca clinica, mentre la sua utilità a questo scopo nella pratica non è ancora certa.

- **Radiologia Convenzionale**

La radiografia convenzionale permette la diagnosi e la caratterizzazione di pressoché tutte le fratture da fragilità. È di particolare interesse la radiografia standard della colonna vertebrale per la diagnosi delle fratture da fragilità vertebrali, talora non clinicamente rilevabili. Le fratture vertebrali possono essere: a cuneo anteriore, biconcava e collasso totale o vertebra plana. Le fratture vertebrali inoltre andrebbero classificate in base alla gravità secondo score semiquantitativi, il più importante e diffuso è lo score secondo Genant (Genant, 1993) (**Figura 6**) che classifica le fratture in lieve (1), moderata (2) o grave (3).

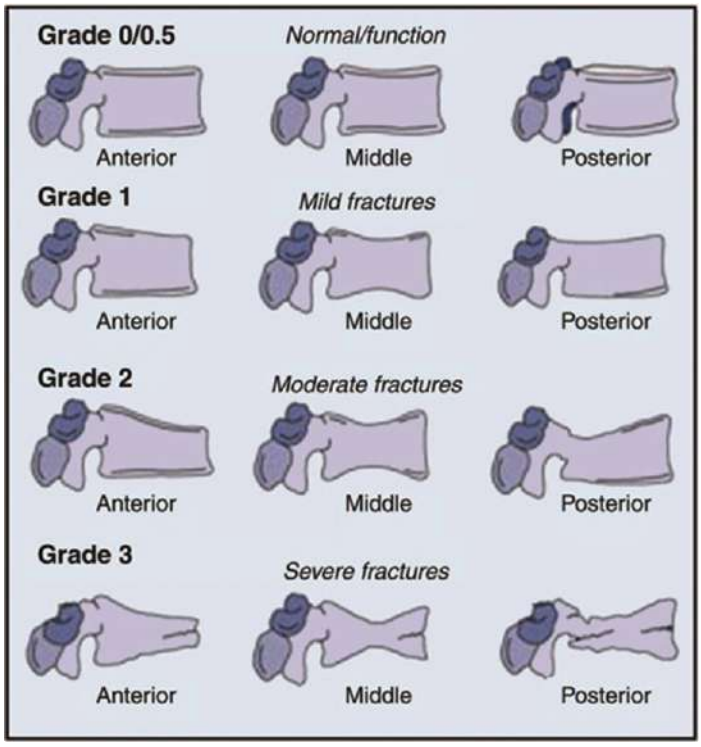


Figura 6. Classificazione delle fratture (Riadattato da Genant, 1993).

Quando chiedere una RX della colonna od una morfometria vertebrale con tecnica DXA (VFA)?

Radiografie tradizionali o VFA della colonna dorso-lombare in particolare possono essere indicate:

- ogni qualvolta ci sia sintomatologia sospetta per frattura vertebrale: dolore vertebrale intenso, che peggiora con la stazione eretta, anamnestico o in corso;
- anche in assenza di sintomatologia:
  - in tutte le donne >70 anni e uomini >80 anni;
  - in tutte le donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni quando T-score <-1,5;
  - in donne in post-menopausa e uomini di 50 anni e oltre con almeno uno dei seguenti specifici fattori di rischio:
    - *pregresse fratture da fragilità;*
    - riduzione dell'altezza >4 cm rispetto alla giovane età o >2 cm rispetto all'ultimo controllo;
    - marcata riduzione dei valori densitometrici (T-score <-3);
    - terapia con cortisonici equivalente a >5 mg di prednisone al giorno per >3mesi;
    - patologie concomitanti associate di per sè ad un aumentato rischio di fratture vertebrali.

RM spinale

L'utilizzo della RM spinale dovrebbe essere riservato per i quadri dubbi diagnostici (es. spondilodiscite o patologia maligna) oppure quando risulta necessario datare la frattura vertebrale. Infatti, le sequenze RM in T2/STIR permettono la caratterizzazione dell'edema intra-vertebrale, tipico delle fratture recenti.

TC spinale

La TC vertebrale permette di studiare nel dettaglio la componente ossea della vertebra fratturata, ottenendo informazioni, ad esempio sull'eventuale dislocazione di frammenti ossei nel canale midollare in caso di frattura traumatica.

PET-TC

La PET-TC può essere utile nella diagnosi differenziale di lesioni e fratture sospette. L'utilizzo nella pratica clinica è riservato a casi selezionati. Nella **Tabella 7** sono presentate le caratteristiche radiologiche delle fratture vertebrali da fragilità e quelle da patologia neoplastica.

Tecnica	Frattura da fragilità	Frattura secondaria a malignità
RM (morfologica)	Deformità a cuneo o biconcava, minima retropulsione di frammenti ossei, più di una frattura contigua	Compressione del midollo spinale, massa di tessuti molli epidurale o paravertebrale, metastasi in altre vertebre non contigue
RM (pattern del segnale)	Segnale del midollo osseo conservato, osso corticale regolare, banda T1/T2 orizzontale lineare, nessun miglioramento e sequenza STIR normo intensa a 3 mesi dalla frattura	Segnale tipo sale-pepe al midollo osseo, corticale irregolare, segnale coinvolge disco intervertebrale adiacente
RM (diffusione)	Nessuna restrizione della diffusione	Restrizione della diffusione
TC	Deformità a cuneo o biconcava, minima retropulsione di frammenti ossei, più di una frattura contigua	Compressione del midollo spinale, massa di tessuti molli epidurale o paravertebrale, metastasi in altre vertebre non contigue
PET-TC	SUV 2 DS al di sotto del SUV epatico	SUV 2 DS al di sopra del SUV epatico o SUV 3-4.7

Tabella 7. Caratteristiche radiologiche delle fratture vertebrali da fragilità e da patologia neoplastica.

Diagnosi di laboratorio

Gli esami di laboratorio di primo e di secondo livello (**Tabella 8**) rivestono un ruolo fondamentale nella diagnostica dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità in quanto:

- Aiutano nella diagnosi differenziale con altre malattie metaboliche dello scheletro caratterizzate da un aumentato rischio di frattura;
- Possono permettere di diagnosticare forme di osteoporosi secondaria;
- Possono orientare nelle scelte farmacologiche e fornire elementi utili per valutare l'aderenza alla terapia.

Esami di I livello
VES
Emocromo completo
Protidemia frazionata
Calcemia
Fosforemia
Fosfatasi alcalina totale
Creatininemia
Calciuria delle 24 h
Esami di II livello
Calcio ionizzato
TSH
Paratormone sierico
25-OH-vitamina D sierica
Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametazone
Testosterone totale nei maschi
Immunofissazione sierica e/o urinaria
Anticorpi anti-transglutaminasi (+ Ig totali e con dieta libera contenente glutine)
Esami specifici per patologie associate (es.: ferritina e% di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

VES, velocità di eritrosedimentazione;
TSH, *thyroid stimulating hormone*.

Tabella 8. Esami di laboratorio di I e II livello.

I Marker del turnover osseo

I marker del turnover osseo, utilizzati principalmente per ottenere informazioni sull'entità dei processi di neoformazione e di riassorbimento osseo, sono indicatori complessivi del rimodellamento scheletrico e presentano un'ampia variabilità analitica e biologica: pertanto non trovano indicazione nella valutazione routinaria dei singoli pazienti. Quelli comunemente utilizzati nella valutazione della neoformazione ossea sono l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (B-ALP) e i propeptidi del collagene di tipo I (PINP), mentre i più comuni marker del riassorbimento sono i livelli sierici dei telopeptidi terminali del collagene di tipo I (CTx). Una loro alterazione significativa può permettere di orientare la diagnosi verso specifiche malattie primitive o secondarie dello scheletro (malattia ossea di Paget, osteomalacia, ipofosfatasia, metastasi ossee, ecc). Secondo alcuni studi epidemiologici potrebbero essere utili per stimare il rischio di frattura, anche indipendentemente dalla BMD. Poiché è possibile riscontrare cambiamenti significativi dei marker già dopo poche settimane dall'inizio del trattamento, è stato proposto il loro utilizzo anche per valutare l'aderenza dei pazienti al trattamento farmacologico.

Valutazione genetica

Lo screening genetico dei soggetti con fratture da fragilità non deve essere eseguito routinariamente. I polimorfismi dei geni che codificano per il collagene di tipo 1 (COLIA1), il recettore estrogenico (ER) e quello della vitamina D (VDR), sono stati proposti come possibili determinanti genetici del rischio osteoporotico. Ognuno di questi polimorfismi spiega solo meno del 30% della varianza della massa ossea ed ancor meno del rischio di frattura. Pertanto, lo screening routinario dei polimorfismi genetici non trova indicazione né per la valutazione del rischio fratturativo, né per le scelte terapeutiche. L'analisi genetica è, invece, consigliata nei rari casi nei quali la clinica e gli esami di laboratorio facciano sospettare una malattia ossea monogenica (ad es. ipofosfatasia, malattia di Gaucher, osteoporosi giovanile da mutazioni del COL1A1 Elementi clinici e laboratoristici possono guidare la scelta dell'analisi genetica. Numerose fratture durante l'infanzia e le caratteristiche sclere blu in un soggetto adulto possono indicare un sospetto di osteogenesi imperfetta, la cui diagnosi di certezza si pone con il sequenziamento del gene del collagene. Un turnover inappropriatamente basso con livelli di fosfatasi alcalina ridotti può indurre il sospetto di ipofosfatasia, la cui diagnosi si pone mediante sequenziamento del gene ALPL.

2.5.2 Appropriatezza terapeutica

Dato che a seguito delle fratture da fragilità il rischio di una nuova frattura è significativamente elevato, risulta necessario interrompere il circolo vizioso di rifrattura tramite strategie di prevenzione secondaria, soprattutto per le fratture del femore prossimale e vertebrali (Wang, 2019).

I pazienti che hanno sperimentato una frattura da fragilità manifestano un rischio, definito **imminente** (Borgström, 2020), cinque volte maggiore di subire una seconda frattura entro i successivi 12-24 mesi (International Osteoporosis Foundation, 2018b), nello stesso sito osseo o in altri siti (Johansson, 2017).

Il verificarsi di una frattura da fragilità rappresenta, infatti, un importante fattore di rischio di nuove fratture, ed è stato dimostrato come qualsiasi pregressa frattura da fragilità, indipendentemente dalla sede (**Figura 7**), aumenti il rischio di nuove fratture anche se in misura diversa. Inoltre, all'aumentare del numero di pregresse fratture tale rischio incrementa drammaticamente (Balasubramanian. 2019): soggetti con 3 o più fratture hanno mostrato un rischio di rifrattura circa 10 volte superiore rispetto a chi non ha mai avuto fratture, e 2-3 volte superiore rispetto a chi ha avuto una sola frattura (Gehlbach, 2012).

Il tempo che intercorre dalla frattura alla presa in carico del paziente e alla gestione tramite un opportuno intervento farmacologico di prevenzione, risulta cruciale e può ridurre notevolmente il rischio di una nuova frattura. Per questo motivo è di fondamentale importanza valutare il "rischio imminente" di rifrattura, in modo da agire tempestivamente ed individuare i trattamenti più efficaci.

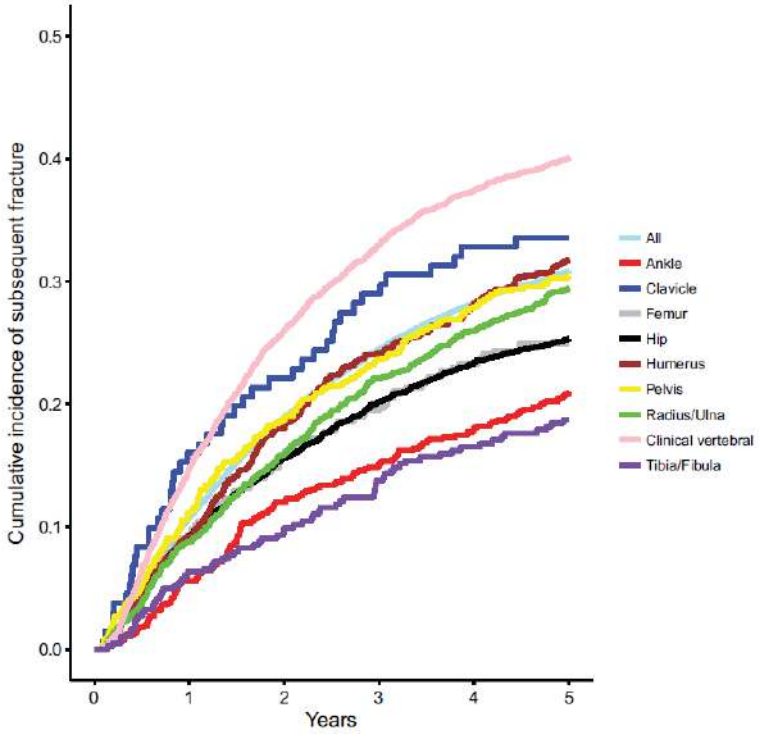


Figura 7. Incidenza cumulativa di frattura in un follow-up di almeno 5 anni: l'andamento dell'incidenza delle fratture è indipendente dal sito di frattura. (Balasubramanian, 2019)

È stato ampiamente dimostrato come il rischio di frattura sia inversamente proporzionale alla variazione percentuale della BMD, valutata con DXA (Bouxsein, 2019). Difatti, si stima che per ogni decremento unitario in termini di DS nel T-score, il rischio di frattura possa raddoppiare. Così, il valore di BMD è oggi ritenuto un indicatore sufficiente per determinare l'inizio di una terapia farmacologica di prevenzione (Bonnick SL., 2000). Al contrario, l'aumento di BMD viene riconosciuto dalla comunità scientifica come un surrogato valido legato alla riduzione del rischio di fratture (**Tabella 9**), in particolare per le fratture vertebrali e di femore (Bouxsein, 2019).

	Fratture vertebrali	Fratture di femore	Fratture non vertebrali
ΔBMD femore tot		**Riduzione del rischio**	
2%	28%	16%	10%
4%	51%	29%	16%
6%	66%	40%	21%
ΔBMD collo del femore			
2%	28%	15%	11%
4%	55%	32%	19%
6%	72%	46%	27%
ΔBMD spina lombare			
2%	28%	22%	11%
8%	62%	38%	21%
14%	79%	51%	30%

Tabella 9. Riduzione del rischio di frattura stimato sulla base della percentuale di BMD.

Nella tabella viene rappresentato il miglioramento in termini di BMD (colonna a sinistra) associato ad una percentuale di riduzione del rischio di frattura nei vari siti (Bouxsein ML., 2019).

Le fratture da fragilità spesso portano a limitazioni della deambulazione, dolore cronico, perdita di indipendenza e riduzione della qualità della vita (Johnell, 2006). Tuttavia, grazie al trattamento farmacologico, è stato ampiamente mostrato un miglioramento dello stato di salute dei pazienti e una riduzione del rischio di fratture sia vertebrali che non (Murad, 2012; Freemantle, 2013).

L’inizio della terapia dipende in particolare dall’esistenza di pregresse fratture da fragilità e/o dalla BMD che, oltre ad essere un indicatore per la diagnosi di osteoporosi e di predizione del rischio fratturativo, viene utilizzata anche come soglia per l’avvio del trattamento e per la valutazione degli effetti farmacologici (Wang, 2019). Di fatto, la Linea guida europea per il trattamento dell’osteoporosi nelle donne in post-menopausa (Kanis, 2013b) e la Linea guida inglese per la prevenzione e il trattamento dell’osteoporosi (Compston, 2017) raccomandano trattamenti anti-osteoporotici in tutti i pazienti con T-score della BMD ≤ -2,5 o con precedente frattura da fragilità (entro 1-2 anni). Nonostante ciò, solo una piccola percentuale di pazienti osteoporotici vengono attualmente trattati per la prevenzione delle fratture (Yusuf, 2016; Keshishian, 2017).

Ovviamente, affinché si possano trarre notevoli benefici dal trattamento anti-osteoporotico, è necessaria un’educazione alla prevenzione dell’osteoporosi sia per i medici che per i pazienti, in modo da ottenere una piena comprensione delle conseguenze ad essa collegate (Wang, 2019). Sebbene l'osteoporosi coinvolga diverse discipline, i chirurghi ortopedici sono spesso i primi ad affrontare la frattura da fragilità (Wang, 2019). La decisione di prescrivere il trattamento dipende anche dal sesso, dall’età del paziente, dalle comorbosità, dall’assunzione di altri farmaci e dalla presenza di altre fratture precedenti.

Donne in post menopausa

In Italia, circa 4 milioni di donne in post-menopausa sono affette da osteoporosi (Ministero della salute, 2018). Questi numeri sono in costante crescita, in particolare in relazione all'aumento dell'aspettativa di vita (Piscitelli, 2014).

Per le donne in post-menopausa sono stati identificati diversi trattamenti efficaci nel ridurre il rischio di frattura (Barrionuevo, 2019). In particolare, una network meta-analisi (Murad, 2012) evidenzia come in seguito all’assunzione del farmaco teriparatide, le donne abbiano avuto una più alta riduzione del rischio di sviluppare fratture del femore prossimale (OR: 0,42), vertebrali (OR: 0,30) e non vertebrali (OR: 0,50), anche se le differenze con altri farmaci, quali bifosfonati e denosumab sono risultate essere minime e non significative.

In una più recente revisione della letteratura (Barrionuevo, 2019), che si pone l’obiettivo di supportare le Linee guida della “Endocrine Society” sul trattamento dell’osteoporosi nelle donne in post menopausa, sono stati inclusi 107 trial, per un totale di 193.987 donne con età media pari a 66,2 anni. Dai risultati emerge che:

- Per le **fratture del femore prossimale**, si osserva una riduzione significativa del rischio di fratture in seguito all’assunzione di romosozumab (RR: 0,44), alendronato (RR: 0,61), zoledronato (RR: 0,60), risedronato (RR: 0,73), denosumab (RR: 0,56), estrogeni e progesterone (RR: 0,72), e calcio combinato con vitamina D (RR: 0,81), rispetto al placebo, con una notevole sovrapposizione degli intervalli di confidenza fra i diversi trattamenti.
- Per le **fratture non vertebrali,** si osserva, rispetto al placebo, una riduzione significativa del rischio di fratture in seguito all’assunzione di abaloparatide (RR: 0,51), romosozumab (RR: 0,67), denosumab (RR: 0,80), teriparatide (RR: 0,62), alendronato (RR: 0,84), risedronato (RR: 0,78), zoledronato (RR: 0,79), lasofoxifene (RR:0,84), tibolone (RR: 0,73), estrogeni con progesterone (RR: 0,78) e vitamina D (RR: 0,44). In particolare, abaloparatide e romosozumab sono risultati più efficaci della vitamina D con calcio, ranelato di stronzio, ibandronato e raloxifene, mentre il teriparatide è risultato più efficace di lasofoxifene,

bazedoxifene, ranelato di stronzio, alendronato, ibandronato e raloxifene. Infine, il risedronato, estrogeni insieme con progesterone e il tibolone sono risultati più efficaci dell'ibandronato**.**

- Per le **fratture vertebrali**, si osserva una riduzione significativa del rischio di fratture in seguito all'assunzione, rispetto al placebo, di abaloparatide (RR: 0,14), teriparatide (RR: 0,27), PTH 1-84 (RR: 0,41), romosozumab (RR: 0.33), ranelato di stronzio (RR: 0.60), denosumab (RR: 0.32), zoledronato (RR: 0.38), risedronato (RR: 0,61), alendronato (RR: 0,57), ibandronato (RR: 0.67), raloxifene (RR: 0,59), bazedoxifene (RR:0,61), lasofoxifene (RR: 0,67), estrogeni con progesterone (RR: 0,65), tibolone (RR: 0,56) e calcitonina (RR: 0,65). Per questo gruppo di fratture, abaloparatide, teriparatide, denosumab e romosozumab sono risultati più efficaci della vitamina D, calcio, vitamina D con calcio, ranelato di stronzio, tibolone, calcitonina, estrogeni associato a progesterone, raloxifene, bazedoxifene, lasofoxifene, risedronato, alendronato, e ibandronato, e lo zoledronato è stato più efficace dell'ibandronato.

Pazienti con precedente frattura

I pazienti con frattura da fragilità vertebrale o femorale sono da considerarsi a rischio elevato o molto elevato, indipendentemente dal risultato della BMD; tale raccomandazione è supportata anche da AIFA (AIFA, Nota 79) che prevede, in questi pazienti, la prescrivibilità di un farmaco anti-osteoporotico a carico del SSN, senza la valutazione della BMD. Il numero di pregresse fratture vertebrali o femorali condiziona il grado di rischio, più o meno elevato. Nei pazienti con rischio molto elevato, la terapia con farmaci ad attività anabolica o *bone builder* deve essere considerata di prima linea (Kanis, 2020; Adami, 2020a). La raccomandazione ad iniziare la terapia anabolica/*bone builder* in questi pazienti deriva principalmente da due studi di comparazione tra farmaci anabolici/*bone builder* e anti-riassorbitivi (studi VERO (Kendler, 2018) e ARCH (Saag, 2017)). I numerosi dati disponibili in merito al "rischio imminente" testimoniano l'importanza di avere a disposizione un trattamento in prevenzione secondaria che riduca efficacemente il rischio di rifrattura nel periodo in cui il rischio stesso è estremamente elevato (12-24 mesi). Il trattamento di prevenzione ideale nei pazienti che si trovano in questa fascia di rischio dovrebbe garantire una **rapida** azione di ricostruzione del tessuto osseo in modo da evitare una successiva frattura nel breve tempo, mantenuta nel tempo da una terapia anti-riassorbitiva (Kanis et al., 2020). Il teriparatide (con attività anabolica) ha dimostrato di ridurre in maniera significativa le rifratture vertebrali quando comparato ad un bisfosfonato orale, il risedronato. Il rischio è risultato ridotto anche per le fratture non-vertebrali, e per i pazienti che avevano assunto bisfosfonati negli anni precedenti. Nello studio ARCH, nei 12 mesi di terapia, il romosozumab (con attività *bone builder*) ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di fratture cliniche e vertebrali rispetto alle pazienti trattate con alendronato per lo stesso arco di tempo, pari al 36%. Inoltre, la percentuale di rifrattura nei 12 mesi di terapia era del 3,2% nel braccio romosozumab rispetto al 5,0% del braccio in trattamento con alendronato (Saag, 2017). È interessante notare che per le fratture vertebrali il rischio si mostrava significativamente ridotto rispetto all'alendronato già nei primi 12 mesi dello studio. Risulta logico raccomandare come terapia di prima linea, nei pazienti con elevato rischio fratturativo, un farmaco anabolico/*bone builder* anziché un anti-riassorbitivo. A conclusione del trattamento con farmaco anabolico/*bone builder* (per il teriparatide dopo 24 mesi, per il romosozumab dopo 12 mesi) si raccomanda di proseguire il trattamento anti-osteoporotico con farmaci anti-riassorbitivi, seguendo uno schema di sequenziamento terapeutico. Nello studio

FRAME (Cosman, 2016) che ha confrontato pazienti in terapia sequenziale romosozumab-denosumab rispetto a pazienti che hanno ricevuto placebo-denosumab, si è osservato (nel braccio romosozumab-denosumab) un aumento del T-score più rapido e soprattutto una riduzione costante del rischio di rifrattura dal primo anno di trattamento e mantenuta anche nel secondo anno. Lo studio è un'ulteriore conferma del valore di una terapia sequenziale che stimoli dapprima la neoformazione di tessuto osseo che venga mantenuta nel tempo da una terapia anti-riassorbitiva, seguendo una strategia sequenziale di trattamento tra *bone builder agent* e anti-riassorbitivo. La gestione di queste terapie è specialistica e deve essere riservata a centri con il necessario expertise. L'indirizzamento dei pazienti ad alto rischio verso questi centri è quindi un nodo centrale della gestione del paziente con frattura da fragilità.

È stato dimostrato come i farmaci antiriassorbitivi tendano a bloccare sia il differenziamento che la funzionalità degli osteoclasti, e di fatto riducano il riassorbimento osseo, rallentando o fermando la perdita di osso e preservando la densità ossea. Sono considerati inibitori del riassorbimento osseo e dell'attività degli osteoclasti ad esempio i bisfosfonati (importante terapia farmacologica dell'osteoporosi), il denosumab (anticorpo monoclonale che, legando RANKL blocca l'interazione con RANK, interrompe così l'attivazione degli osteoclasti), i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (quali il raloxifene o il bazedoxifene in grado di diminuire il turnover osseo).

In particolare, è stato dimostrato come i tutti i bisfosfonati riducano il rischio di fratture vertebrali e aumentino la densità minerale ossea, tuttavia solo per alcuni è stata dimostrata un'efficacia anche in termini di riduzione del rischio di fratture non vertebrali e di anca.

Al contrario, non sono ancora disponibili studi risolutivi che diano indicazioni sulla preferenza tra un farmaco ad azione anabolica (teriparatide) e un *bone builder agent* (romosozumab). Nello studio STRUCTURE (Langdahl, 2017) ai pazienti nei due bracci, veniva somministrato romosozumab o teriparatide per 12 mesi e veniva valutato come endpoint primario la percentuale di cambiamento della BMD rispetto alla baseline. Romosozumab, rispetto a teriparatide, ha dimostrato un più rapido aumento del valore di BMD visibile già a 6 mesi dalla prima somministrazione. La differenza media in percentuale di BMD a 12 mesi dall'inizio della terapia con romosozumab risultava del 2,9% per il femore totale, 3,2% per il collo del femore e 9,8% a livello lombare della colonna vertebrale rispetto al -0,5% per il femore totale, -0,2% per il collo del femore e 5,4% a livello lombare della colonna vertebrale nel braccio trattato con il teriparatide.

DIFFERENZA TRA ANABOLICO E BONE BUILDER AGENT

Attualmente i tre farmaci ad azione osteoanabolica disponibili per uso clinico sono teriparatide, abaloparatide (non in Europa) e romosozumab. Sono farmaci che agiscono sulla formazione ossea e quindi ad azione anabolica, ma presentano delle differenze, motivo per cui sarebbe più corretto parlare di *bone builder agent* o *bone builder* quando ci si riferisce a romosozumab.

Teriparatide:

- agisce attivando il recettore presente sulla superficie di osteoblasti e osteociti e inducendo la differenziazione delle cellule staminali e delle *lining cells* in osteoblasti funzionanti, migliora l'attività e prolunga la durata di vita degli osteoblasti esistenti (Jilka, 2007; Silva, 2011);

- riduce l'espressione di sclerostina, un inibitore della formazione ossea (Bellido, 2013), ma aumenta i livelli circolanti di DKK1 (Gatti, 2011; Viapiana, 2013);

- aumenta la formazione ossea, incrementando il numero e la funzione degli osteoblasti, ma al tempo stesso stimola la secrezione di RANK ligando (RANKL), aumentando quindi anche l'attività osteoclastica e dunque il riassorbimento osseo;

- determina un aumento di BMD influenzando principalmente il remodeling, con effetti limitati sul modeling (Langdahl, 2016; Dempster, 2018).

Romosozumab invece, ha un duplice effetto:

- aumenta la formazione ossea, influenzando principalmente il modeling (sebbene stimoli anche il remodeling), e determina notevoli e rapidi aumenti di BMD;

- diminuisce l'espressione di RANKL, con conseguente riduzione del riassorbimento osseo (Ominsky, 2015; Ominsky, 2014; Boyce, 2017; Langdahl, 2016; Dempster, 2018; Khastgir, 2001).

La formazione ossea via modeling (MBBF) ha effetti favorevoli su BMD, geometria ossea, resistenza ossea e rischio di frattura (Langdahl, 2016; Ke, 2012; Seeman, 2003; Szulc, 2006; Hamilton, 2014; Filardi, 2014).

Inoltre, a livello delle ossa lunghe la formazione ossea via modeling determina un aumento del diametro periostiale, che incrementa la forza di flessione (Seeman, 2003; Ahlborg, 2003; Szulc, 2006; Nieves, 2005; Filardi, 2014). L'apposizione periostale basata sul modeling è stata associata a un minor rischio di frattura (Nieves, 2005; Hamilton, 2014). Dunque, il diverso meccanismo d'azione di romosozumab rispetto a teriparatide e agonisti del recettore per il PTH si traduce in maggiori guadagni di BMD con romosozumab, soprattutto a livello femorale, senza aumenti della porosità corticale, con conseguente riduzione del rischio di frattura vertebrale, clinica e non vertebrale entro un anno (McClung, 2014; Langdahl, 2017; Cosman, 2016; Neer, 2001; Genant, 2017).

Studi su ratti ovariectomati hanno dimostrato che la terapia con anticorpi anti-sclerostina ha indotto risposte anaboliche su tutte le superfici ossee, aumentando lo spessore trabecolare e corticale, riducendo la porosità corticale e aumentando sostanzialmente la massa e la forza ossea (Ominsky, 2017a; Ominsky, 2047b).

Inoltre, sia studi di fase II che studi di fase III hanno dimostrato che romosozumab rispetto a teriparatide determina un maggior guadagno di BMD, in tutti i siti misurati. In particolare, uno studio di fase 2 controllato con placebo relativo a donne in post-menopausa con bassa massa ossea trattate con romosozumab, teriparatide o placebo, ha mostrato come il trattamento con romosozumab abbia determinato un significativo aumento di aBMD (BMD areale), di BMC (contenuto minerale osseo) e di vBMD integrale alla colonna lombare e al femore totale rispetto al placebo e al teriparatide al mese 12. Dopo 12 mesi di trattamento la variazione di aBMD, valutata tramite DXA, a livello della colonna lombare è stata del 12,3% nel gruppo romosozumab e del 6,9% nel gruppo teriparatide (-0,4% nel gruppo placebo). A livello del femore totale la variazione di aBMD è stata del 3,9% nel gruppo romosozumab e dello 0,8% nel gruppo teriparatide (-0,7% nel gruppo placebo). La variazione di BMC a livello della colonna lombare a 12 mesi, valutata tramite DXA, è stata del 14,9% nel gruppo romosozumab e del 8,6% nel gruppo teriparatide (-0,2% nel gruppo placebo). A livello del femore la variazione di BMC è stata del 3,9% nel gruppo romosozumab e del 1,3% nel gruppo teriparatide (-0,4% nel gruppo placebo).

La valutazione della vBMD e della BMC è stata effettuata con QCT con misurazioni a carico della colonna lombare e del femore totale. Nel gruppo romosozumab, la variazione percentuale media della vBMD a livello della colonna lombare dopo 12 mesi di trattamento è stata del 17,7% ($p<0,0001$) nel gruppo romosozumab, del 12,9% nel gruppo teriparatide ($p<0,0001$) e dello - 0,8% nel gruppo placebo. Un anno di trattamento con romosozumab ha aumentato significativamente il vBMD integrale e il BMC sia a livello della colonna lombare che del femore totale, sia rispetto a placebo che a teriparatide (tutti $p<0,05$).

Valutando poi separatamente i compartimenti trabecolari e corticali dopo 12 mesi di trattamento, si evidenziano differenze tra l'effetto di romosozumab e quello di teriparatide. La vBMD vertebrale trabecolare è migliorata in modo significativo e simile ($p<0,05$) con romosozumab (18,3%) e teriparatide (20,1%), mentre i guadagni corticali di vBMD vertebrale sono stati maggiori con romosozumab rispetto al teriparatide (13,7% contro 5,7%, $p<0,0001$). I guadagni di vBMD del femore sono stati significativamente maggiori con romosozumab che con teriparatide (10,8% contro 4,2%, $p<0,01$) per la parte trabecolare, ma sono stati simili per la parte corticale (1,1% contro -0,9%, $p<0,12$). I guadagni corticali del BMC sono stati maggiori con romosozumab rispetto al teriparatide sia a livello della colonna lombare (23,3% contro 10,9%, $p<0,0001$) che del femore (3,4% contro 0,0%, $p<0,03$) (Genant, 2017).

Infine, nello studio di fase III STRUCTURE, romosozumab, rispetto a teriparatide, ha determinato un rapido aumento del valore di BMD già a 6 mesi dalla prima somministrazione. A 12 mesi dall'inizio della terapia la variazione di BMD è del + 9,8% a livello della colonna lombare, + 2,9% a livello del femore totale e del +3,2% a livello del collo femore rispetto a + 5,4% a livello lombare, - 0,5% a livello del femore totale e -0,2% a livello del collo femore nel braccio trattato con teriparatide (Langdahl, 2017).

Calcio e vitamina D

La carenza di vitamina D è molto comune, specialmente nei pazienti anziani e osteoporotici, anche ad alto rischio di fratture (Minisola, 2017). Un ruolo essenziale nel trattamento dell'osteoporosi è giocato dall'assunzione di calcio e vitamina D (Cano, 2018; Degli Esposti, 2019), nutrienti chiave per la salute delle ossa (Hiligsmann, 2017; Cano, 2018; Bolzetta, 2018; Bischoff, 2019). La carenza di vitamina D risulta essere un fattore di rischio ben stabilito per le cadute e le fratture tra gli over-65 anni (Bischoff, 2019).

Il solo supplemento di calcio non è risultato efficace nel ridurre il rischio di frattura; il suo uso è associato a diversi effetti collaterali gastrointestinali e forse ad eventi cardiovascolari (Reid, 2015; Lems, 2017a).

L'European consensus group (Rizzoli, 2013b) raccomanda un adeguato apporto di vitamina D (800 IU al giorno) e calcio (1000 mg al giorno) in combinazione. Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco raccomanda l'integrazione di vitamina D nei pazienti a rischio di frattura da fragilità o con pregressa frattura da fragilità o prima od in corso di trattamento con farmaci anti-osteoporotici (AIFA, Nota 79) per due motivi:

- tutti gli studi clinici condotti per valutare l'effetto anti-fratturativo dei farmaci osteoporotici hanno confermato l'effetto protettivo del calcio e della vitamina D (Black, 2000; Reginster, 2000; Genant, 2005; Cummings, 2009; Ebeling, 2018);
- è stato dimostrato che una carenza di vitamina D aumenta il rischio di fratture osteoporotiche (Bouillon, 2018; Giustina, 2019) e possa pregiudicare la riduzione del rischio di fratture associato a numerosi farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento di pazienti osteoporotici (Adami, 2009; Adami, 2011).

Così, gli integratori di vitamina D sono stati a lungo raccomandati per le persone anziane (> 65 anni) al fine di trattare o prevenire l'osteoporosi (Consensus development conference, 1993) in quanto precedenti studi suggerivano benefici per la struttura muscoloscheletrica, incluso l'aumento della BMD e la prevenzione di cadute e fratture (Boonen, 2006). Tuttavia, il ruolo dell'integrazione con vitamina D e calcio nei pazienti senza attuale carenza di questi elementi non è chiaro. Dosi sopra fisiologiche di vitamina D non hanno dimostrato di portare a benefici aggiuntivi, sebbene siano raramente associate ad effetti collaterali.

Per questo motivo 3 recenti meta-analisi (Zhao, 2017; Bolland, 2018; Force USPST, 2018) evidenziano come la vitamina D non porti alcun vantaggio nei pazienti con normale status vitaminico al basale. Una nuova meta-analisi di Bolland (Bolland, 2018), che ha incluso solo studi in cui la popolazione somministrata era carente di vitamina D, ha dimostrato una riduzione significativa del 14% del rischio di frattura presso qualsiasi sito (RR: 0,86; 95% CI: 0,75 – 0,98) e una significativa riduzione del 12% del rischio di cadute (RR: 0,88; 95% CI: 0,81 – 0,95). Alla luce di questi risultati, la vitamina D è raccomandata in tutti i soggetti carenti, indipendentemente dall'età o dal rischio fratturativo; è raccomandabile, inoltre, che i pazienti più anziani (incapaci di garantirsi il fabbisogno di vitamina D con l'esposizione solare) e a maggior rischio di fratture (quasi sempre carenti di vitamina D) assumano almeno 800-1000 UI di vitamina D al giorno, senza bisogno di ricorrere alla preventiva determinazione della 25-OH-vitamina D ematica.

Un recente studio retrospettivo (Degli Esposti, 2019) basato sui database amministrativi italiani che racchiudono le informazioni di 3,3 milioni di persone (5% della popolazione nazionale) ha incluso 3.475 pazienti con età superiore a 50 anni che presentavano osteoporosi e un ricovero per fratture vertebrali o del femore prossimale tra il gennaio 2011 e il dicembre 2015. Durante il follow-up (2,8 ± 1,6 ani), 41,5% dei soggetti non ha ricevuto nessun trattamento, mentre il 58,5% è stato trattato con farmaci anti-osteoporotici. Tra i pazienti trattati, l'83,6% ha ricevuto una combinazione di farmaci anti-osteoporotici ed integratori di calcio/vitamina D, mentre il 16,4% ha ricevuto solo farmaci per l'osteoporosi I pazienti che hanno ricevuto farmaci anti-osteoporotici a seguito di una frattura, presentavano una riduzione del rischio del 44,4% di sviluppare una successiva frattura rispetto ai pazienti non trattati (HR: 0,56; 95% CI: 0,42-0,74; p <0,001), mentre tra i pazienti trattati con la combinazione di farmaci anti-osteoporotici e il supplemento di calcio/vitamina D, si è riscontrato un riduzione del rischio ancora maggiore (64,4%) rispetto al gruppo che ha assunto solo anti-osteoporotici (HR:0,36, 95% CI: 0,24-0,53; p <0,001). Per quanto riguarda la mortalità, questa è risultata essere più elevata nei pazienti non trattati, (41,5% (599) vs il 15,5% (314)). Nel gruppo dei trattati si è registrata una mortalità nel 27,3% (91) nei trattati solo con anti-osteoporotici e del 13,7% (233) nei pazienti con supplemento di calcio/vitamina D, con un tasso di incidenza per 1.000 anni-persona pari a 209,3 per il gruppo dei non trattati e 46,9 per il gruppo dei trattati (101,7 nei pazienti a cui sono stati somministrati solo farmaci anti-

osteoporotici e 38,9 nei pazienti con supplemento di calcio/vitamina D). In questo studio è stato così osservato non solo che il trattamento con anti-osteoporotici a seguito della frattura può ridurre il rischio di mortalità, ma anche che i tassi di mortalità sono persino più bassi tra i trattati che ricevono anche un'integrazione di calcio/vitamina D.

Il colecalciferolo (vitamina D3) è la forma più comune per l'integrazione della vitamina D. È stato recentemente pubblicato uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato che l'assunzione di colecalciferolo a dosi adeguate, specie se giornaliere ma anche settimanali, porta ad una correzione dell'ipovitaminosi in tempi brevissimi. (Fassio, 2020)

Talvolta, in alcune condizioni, come il malassorbimento intestinale (Heaney, 2008; Cianferotti, 2015), la grave insufficienza epatica, l'uso di farmaci interferenti con l'attività 25-idrossilasica epatica o l'insufficienza renale (Michaud, 2010), può essere preferibile somministrare il calcidiolo (Brandi, 2013).Uno studio multicentrico randomizzato (Minisola, 2017) ha valutato l'effetto di diversi dosaggi di calcidiolo in 87 donne con carenza di vitamina D. Sono stati somministrati dosaggi pari a 20, 40 e 125 μg, rispettivamente a 27,28 e 29 pazienti. In tutti e tre i gruppi, i valori di vitamina D sono aumentati significativamente rientrando nell'intervallo di sicurezza dopo 14 giorni dal trattamento. I diversi dosaggi non hanno mostrato differenze nell'efficacia del controllo dell'iperparatiroidismo secondario e nei cambiamenti del metabolismo di calcio e fosfato, a conferma della sicurezza di questo composto e della possibile equivalenza dei benefici documentati con colecalciferolo nella prevenzione e nel trattamento dell'osteomalacia, delle cadute e delle fratture. L'utilizzo di altre forme attiva di vitamina D (es. calcitriolo) va riservata a casi specifici (es. grave insufficienza renale per la compromissione in questo caso dell'1alfa-idrossilazione renale), poiché non è mai stata dimostrata l'efficacia anti-fratturativa né quella sulla BMD rispetto al colecalciferolo. Le forme attive sono, inoltre, gravate da maggiori rischi se utilizzate a dosi terapeutiche efficaci (es. ipercalcemia, nefrocalcinosi).

Va tenuto inoltre in considerazione che tutti i pazienti affetti da insufficienza renale o epatica andrebbero repleti anche con colecalciferolo in aggiunta agli altri analoghi idrossilati poiché questi organi hanno una ampia riserva funzionale (Chandra, 2008; Alvarez, 2012) e non si possono escludere alcuni effetti extra-scheletrici autocrini e paracrini esclusivi del colecalciferolo.

2.5.3 Treatment gap

“Tutti gli uomini e le donne di età superiore ai 65 anni che hanno sperimentato una frattura del femore prossimale o della colonna vertebrale dovrebbero essere trattati per l'osteoporosi”: questo è il messaggio di punta delle nuove raccomandazioni cliniche formulate dall'American Society for Bone and Mineral Research Secondary Fracture Prevention Initiative Coalition (ASBMR), un'alleanza di oltre 40 esperti, organizzazioni, società e pazienti statunitensi e internazionali (The Lancet Diabetes Endocrinology, 2018). Tuttavia, solo il 23% della popolazione negli Stati Uniti con una frattura del femore prossimale, ha ricevuto una prescrizione di farmaci per l'osteoporosi al momento della dimissione ospedaliera. Nel report britannico “Broken bones, broken lives: A roadmap to solve the fragility fracture crisis in the United Kingdom”, è stato stimato come nonostante la disponibilità di efficaci terapie preventive, il treatment gap fosse del 49% per le donne over-50 anni con frattura del femore prossimale (IOF, 2018b). Dopo una frattura da fragilità, le donne hanno una probabilità 5 volte maggiore di subire una seconda frattura entro l’anno (IOF, 2018b; Johansson, 2017) ma meno della metà continuano a ricevere cure per l’osteoporosi (Wu, 2018). Questi risultati sono sorprendenti dato che qualsiasi precedente frattura è associata ad un aumento del rischio dell'86% di una frattura futura (The Lancet Diabetes Endocrinology, 2018). Il crescente "divario terapeutico" suggerisce la necessità di una migliore valutazione da parte dei clinici al fine di identificare correttamente coloro che hanno un maggior rischio di frattura e il tipo di trattamento più adeguato. Per affrontare il problema, un gruppo di lavoro convocato dalla “European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis” (ESCEO) si è impegnato per rivedere i dati attuali e cercare di supportare i modelli di gestione. È stato riscontrato come solo il 20% dei pazienti eleggibili abbia ricevuto un trattamento per l'osteoporosi dopo la frattura, sebbene i dati siano eterogenei tra i diversi paesi (Greenspan, 2012; Hernlund, 2013). Nel tempo si è riscontrata una diminuzione nel trattamento (Hernlund, 2013) che desta grande preoccupazione (Hernlund, 2013) soprattutto nei pazienti più anziani (Solomon, 2014), dimostrando che coloro che necessitavano di un trattamento avevano meno probabilità di riceverlo.

A ciò si aggiunge la bassa aderenza alla terapia da parte del paziente, come dimostrato in uno studio svedese in cui circa il 50% di tutti i pazienti naïve ha sospeso il trattamento per l'osteoporosi entro 1 anno (Johnell, 2001).

In letteratura, gli interventi educativi personalizzati sono risultati efficaci nel migliorare l’aderenza ai piani farmacologici e agli stili di vita sani nelle donne in post-menopausa con osteoporosi. Fra gli interventi educativi, i più efficaci sono risultati quelli che utilizzano il counseling e il rapporto interpersonale tra professionista sanitario e paziente (Alvaro, 2015a; Basilici Zannetti, 2017). È stato dimostrato che gli interventi educativi erogati da infermieri adeguatamente formati (Pennini, 2016) consentono agli individui affetti da osteoporosi di migliorare gli stili di vita scorretti e l’aderenza farmacologica così da ridurre il rischio di frattura e/o rifrattura e di conseguenza ridurre i ricoveri e i costi sanitari (Alvaro, 2015b; Celi, 2013).

Inoltre, l’intervento educativo mirato condotto dagli infermieri sia in presenza che con follow-up telefonici con cadenza trimestrale e per un anno, ha permesso di migliorare il self-care e l’aderenza terapeutica (Alvaro, 2015b; Cittadini, 2016).

Nonostante la disponibilità dei farmaci, ad oggi esiste ancora una lacuna nel trattamento dell'osteoporosi a causa di diversi fattori, tra cui la mancata diagnosi di osteoporosi nelle donne e la differente interpretazione delle misurazioni BMD (Lems, 2015). Per comprendere meglio il gap

terapeutico e le sue caratteristiche, diversi studi hanno esaminato i predittori dell'uso di farmaci per l'osteoporosi. I fattori principali che contribuiscono all'aumentare del gap terapeutico comprendono la giovane età, un livello di istruzione inferiore, un T-score relativo alla BMD elevato, un elevato BMI, il mancato uso di glucocorticoidi e l'assenza del trattamento anti-osteoporotico prima della frattura da fragilità (Cole, 1999; Brennan, 2004; Lems, 2015).

In generale, la percentuale di pazienti ammissibili al trattamento dipende dalla definizione della "soglia di intervento", cioè, la soglia del rischio di frattura al di sopra della quale può essere raccomandato il trattamento. Diverse linee guida europee definiscono tale soglia come la probabilità di frattura a 10 anni equivalente alla probabilità riscontrata nelle donne con una precedente frattura da fragilità, senza alcuna informazione sulla BMD (Compston, 2009; Lekamwasam, 2012; Kanis, 2013b). Lo studio di Hernlund (Hernlund, 2013), riporta come in Italia per l'anno 2010, tra 2,9 e 18,4 milioni di uomini e donne che eccedono tale soglia di rischio, solamente 1,7 e 10,6 milioni, rispettivamente, sono stati trattati, con relativo treatment gap del 30% e 26%. Inoltre, uno studio RCT condotto in 7 centri del Regno Unito, con follow-up di 5 anni, ha valutato l'efficacia di screening dello strumento FRAX in donne ad alto rischio di frattura del femore prossimale (Shepstone, 2018). Lo studio ha confermato la fattibilità dello screening, e anche se non è stata rilevata una riduzione complessiva dei tassi di frattura o mortalità, è stata riscontrata una riduzione di successiva frattura del femore prossimale di quasi il 30%.

Di seguito alcuni studi che vanno a esporre il gravoso problema del divario terapeutico.

Studio **Autore, Anno, Paese**	**Treatment Gap**
Svedbom, 2013; Europa (Italia)	La popolazione con età superiore a 50 anni nel 2010 in Italia era pari a10.791.000 uomini e 12.997.000 donne, di cui 3.790.000 a rischio di osteoporosi, come definito dai criteri diagnostici dell'OMS, con un aumento previsto del numero totale di fratture del 28%, da 465.000 nel 2010 a 598.000 nel 2025. Al fine di valutare il potenziale gap terapeutico in Italia sono stati definiti idonei al trattamento i soggetti con una probabilità di frattura a 10 anni superiore a quella di una donna con una precedente frattura da fragilità, come riportato dallo strumento FRAX. Il gap di trattamento negli uomini e nelle donne è stato stimato rispettivamente al 30% e al 59%, tuttavia la stima risulta conservativa dato che presuppone l'attuale uso dei trattamenti per l'osteoporosi diretti solo a uomini e donne ad alto rischio.
Kanis, 2014; Australia, Austria, Estonia, Francia, Italia, Lituania, Messico, Russia, Spagna e Regno Unito	Lo studio prospettico ha incluso 1.795 pazienti che hanno subito una frattura da fragilità del femore prossimale, tra cui solo il 27% ha ricevuto un trattamento farmacologico preventivo a seguito della frattura.
Solomon, 2014; America	Un'ampia analisi retrospettiva ha coinvolto circa 100.000 soggetti over- 50 anni ricoverati per frattura del femore ed ha mostrato come nell'anno successivo solamente il 28,5% riceveva farmaci per l'osteoporosi.
Keshishian, 2017;	Lo studio ha utilizzato il database Medicare ed ha reclutato donne over-65 anni che hanno manifestato una frattura da fragilità (femore, bacino, clavicola, omero, avambraccio e

America	mano, tibia/fibia o vertebrale), con l'obiettivo di esaminare i tempi di prescrizione dei farmaci anti-osteoporotici entro 12 mesi dalla frattura. L'analisi ha mostrato come solo il 28% dei pazienti abbia iniziato il trattamento dopo la frattura da fragilità e che il gap terapeutico era di quasi 3 mesi. Quasi la metà dei pazienti con frattura vertebrale clinica ha ricevuto un trattamento per l'osteoporosi entro 12 mesi dalla frattura indice e ha iniziato il trattamento prima dei pazienti che hanno manifestato frattura del bacino, femore ed altre fratture non vertebrali. Tuttavia, le fratture vertebrali cliniche sono spesso associate a dolore cronico e fratture successive; ciò può spiegare la maggiore probabilità di utilizzo del trattamento anti-osteoporotico (van Geel, 2010). In più, la presenza di malattie renali e la demenza sono risultati essere possibili predittori del treatment gap. Lo studio ha anche mostrato come essere stati sottoposti a misurazione della BMD o aver ricevuto prescrizione di farmaci anti-osteoporotici aumenti la probabilità di ricevere ulteriori prescrizioni per tali farmaci. Infine, nei soggetti con una seconda frattura si è verificato un aumento nella probabilità di iniziare il trattamento anti-osteoporotico nel 48,7% delle donne coinvolte nello studio.
Hoggard, 2020; UK	Lo studio ha reclutato soggetti over-50 anni con diagnosi di osteoporosi o storia di MOF mai trattati per osteoporosi: è stata stimata un'incidenza a 3 annidi 875 fratture (223 fratture dell'anca, 208 vertebrali, 126 dell'omero e 318 del polso). Se tra questi pazienti venisse adottato il trattamento, questo impedirebbe 274 fratture (74 anca, 114 vertebrale, 26 omero e 60 fratture del polso).
Iconaru, 2020; Belgio	Lo studio prospettico ha reclutato una coorte di 3.560 donne in post-menopausa tra 60 e 85 anni (età media 70,1 ± 6,4 anni) con 386 fratture di fragilità, ed ha mostrato una percentuale globale di donne non trattate pari all'85,0%.
Skjødt, 2020; Regno Unito, Catalonia e Danimarca	Un recente studio ha coinvolto 648.369 pazienti con fratture. Nel 2011-2013, il 37% di tutti i pazienti di età pari o superiore a 50 anni che presentavano una prima frattura sono stati trattati con farmaci anti-osteoporotici entro 1 anno. Il gap terapeutico registrato risulta nel Regno Unito del 63-73%, in Catalogna dell'80–88%; stabile in Danimarca all'88-90%.

Paradossalmente, il divario dell'assistenza terapeutica può essere particolarmente ampio negli anziani in cui l'importanza e l'impatto del trattamento sono elevati. Vi sono tuttavia diverse ragioni alla base di questo ampio divario, ad esempio i clinici potrebbero non aderire adeguatamente alle linee guida (Kanis, 2013b), e avere diverse interpretazioni circa le misurazioni DXA e la sicurezza dei farmaci anti-osteoporotici. Inoltre, concorrono al treatment gap il mancato screening dei pazienti che hanno avuto una recente frattura o che sono ad alto rischio di rifrattura (Lems, 2015) e la riduzione dei test BMD a causa di problemi di rimborso. Un altro contributo è apportato dalla scarsa aderenza al trattamento da parte del paziente, che può essere influenzata dal fatto che i più anziani hanno spesso comorbosità e devono assumere più farmaci, richiedono dosaggi frequenti, subiscono effetti collaterali (Kanis, 2013b) o il farmaco abbia un'efficacia moderata (Cummings, 2017). Inoltre, i pazienti non vedono un cambiamento immediato delle loro condizioni e allo stesso tempo potrebbero non comprendere i corretti comportamenti da adottare in vista di un regolare monitoraggio (Kanis, 2017), che risulta in una bassa consapevolezza nei pazienti, e talvolta nel personale sanitario, del rischio di future fratture (Lems, 2015).

Con l'obiettivo di porre le basi per la prevenzione secondaria delle fratture, l'ASBMR ha così riunito una coalizione di esperti per sviluppare raccomandazioni cliniche utili alla prevenzione della frattura

secondaria tra le persone di età ≥ 65 anni con frattura del femore prossimale o della colonna vertebrale (Conley, 2020). La coalizione ha sviluppato 13 raccomandazioni (7 primarie e 6 secondarie) fortemente supportate dalla letteratura. Si raccomanda di comunicare tre semplici messaggi ai pazienti e alla loro famiglia/caregiver in modo coerente durante il processo di cura e guarigione della frattura quali:

• la frattura è probabilmente indicativa di osteoporosi e questo significa che i pazienti sono a più alto rischio di frattura, specialmente nei successivi 1-2 anni;

• la frattura provoca diminuzione della mobilità o indipendenza aumentando il rischio di mortalità;

• è necessario comunicare regolarmente con il proprio medico così come con qualsiasi altra condizione cronica.

Inoltre, le raccomandazioni riportano quanto sia importante da parte del clinico i) assicurarsi che il paziente sia consapevole del verificarsi della frattura, ii) iniziare terapia farmacologica per ridurre il rischio di successive fratture, ii) data la condizione cronica della malattia seguire e valutare regolarmente il paziente che ha già subito frattura, e che è in trattamento con anti-osteoporotici, eventualmente indirizzandolo allo specialista adeguato per un'ulteriore monitoraggio di presunte cause secondarie di osteoporosi.

Per tali motivi, sono urgenti nuove strategie da adottare per diminuire il gap terapeutico, riconoscendo in primo luogo i pazienti a rischio di una seconda frattura, che dovrebbero essere attentamente e regolarmente monitorati, anche grazie ad una stretta collaborazione tra tutte le specialità coinvolte. È necessario, inoltre, riconoscere che l'osteoporosi incide fortemente sull'insorgenza delle fratture da fragilità che si traducono in sostanziale morbosità, mortalità, spese sanitarie e altri costi sociali (Clarke, 2020). Tuttavia, le conseguenze delle fratture persistono, nonostante i notevoli progressi nella capacità di prevedere future fratture sulla base dei test sulla BMD (Clarke, 2020). Una speranza nel ridurre il divario terapeutico riguarda lo sviluppo delle FLS per meglio identificare e trattare i pazienti che hanno già subito una frattura da fragilità (Akesson et al, 2013).

2.5.4 Mancata diagnosi di frattura

I pazienti con una frattura da fragilità hanno il doppio delle probabilità di avere un'altra frattura (Kanis, 2004). La frattura da fragilità del femore prossimale è un problema di salute globale in forte aumento da 1,66 milioni nel 1990 a 6,26 milioni entro il 2050 in tutto il mondo a causa delle crescenti aspettative di vita e dell'aumento dell'aspettativa di vita (Cooper, 1992b). In particolare, è stato stimato come tra pazienti che presentano una frattura del femore prossimale, quasi la metà abbia subito una precedente frattura (Gallagher, 1980), mentre individui con una frattura vertebrale hanno un rischio quadruplicato di sostenere un'altra frattura vertebrale (Lewiecki, 2015). Pertanto, una frattura da fragilità è un evento allarmante in un soggetto osteoporotico e ciò dovrebbe innescare un'adeguata attenzione clinica per ridurre il rischio di fratture future (Lewiecki 2015). Si rende così necessario adottare strategie di prevenzione delle fratture secondarie per identificare sistematicamente gli individui con una frattura da fragilità iniziale e istituire una terapia farmacologica adeguata con l'obiettivo di prevenire le rifratture (Gupta, 2018).

Tuttavia, durante l'anamnesi del paziente potrebbero insorgere errori diagnostici con conseguenti implicazioni per la cura del paziente ed un aumento dei costi (Bartlett, 1998; Catapano, 2017).

Autore, Anno e Paese	Rischio di rifrattura
Moonen, 2017	Le cause che portano a errori diagnostici vengono classificate in due gruppi principali: incapacità di eseguire un'adeguata anamnesi e/o esame fisico e interpretazione non corretta degli esami effettuati, influendo significativamente sull'errata interpretazione dei sintomi o sulla mancata esecuzione delle indagini tecniche pertinenti.
Hallas, 2006	È stato dimostrato come tra 5.879 pazienti visitati al pronto soccorso di cui 1.323 trattati per frattura, 40 presentavano fratture non diagnosticate alla visita iniziale (diagnosi di falsi negativi) mentre a 21 era stata erroneamente diagnosticata una frattura (diagnosi di falsi positivi). Pertanto, l'1% di tutte le visite al pronto soccorso ha comportato un errore nella diagnosi della frattura e il 3,1% di tutte le fratture non è stato diagnosticato alla visita iniziale. Lo studio conclude affermando come i tassi di errore potrebbero essere ridotti a meno dello 0,3% introducendo dei cambiamenti quali una maggiore cooperazione tra medici di emergenza e radiologi (Espinosa, 2000).
Catapano, 2017; Italia	Con l'obiettivo di esaminare il tasso di discrepanza tra ortopedici e radiologi nell'interpretazione degli esami di imaging, sono stati sottoposti a immaging 19.512, di cui il 70,1% è stato eseguito in assenza di un radiologo, mentre il 29,9% è stato interpretato da un radiologo. Risultati discrepanti sono stati individuati in 337 soggetti (età media 36.7±23.7 anni) principalmente negli arti inferiori, (45%) e tra questi, la caviglia era il sito più comune di discrepanza (42% dell'arto inferiore o 19% complessivo). Discrepanze negli arti superiori sono state riscontrate nel 30% dei casi, soprattutto nel gomito (34% dell'arto superiore o 10% complessivo). Tra i casi discrepanti, sono stati individuati 293/337 falsi negativi (87%) con fratture non diagnosticate e 44/337 falsi positivi (13%) con diagnosi iniziale errata di frattura identificata dal radiologo.

Fratture vertebrali

Le fratture vertebrali (VF) da fragilità sono le più comuni fratture osteoporotiche (Kanis, 2000; Samelson, 2006) in particolare negli anziani, dove ogni anno se ne verificano negli USA circa 1,5 milioni (Barr, 2000). Lo European Vertebral Osteoporotic Study ha scoperto come il 12% di uomini e donne di età compresa tra 50 e 80 anni abbiano VF (O'Neill, 1996; Cummings, 2002). In Italia solo il 27,6% delle VF cliniche è ricoverato in ospedale, come mostrato da uno studio multicentrico di 3 anni (2004-2006, 2792 VF) (Tarantino, 2010). Tuttavia, è difficile valutare la loro reale incidenza (Delmas, 2005), poiché si stima che 2/3 delle VF non arrivino mai all'attenzione clinica (Fechtenbaum, 2005) e molto frequentemente sono associate ad altre fratture da fragilità (Giannotti, 2014) (in particolare fratture del collo del femore e dell'omero). È stato anche rilevato come molteplici VF possano portare a deformità progressiva della spina dorsale (Cummings, 2002; Kanis, 2002). In più, data la gravità associata alle VF, le linee guida cliniche del 2014 della NOF considerano la presenza di una VF compatibile con la diagnosi di osteoporosi, come nel caso di qualsiasi frattura non vertebrale di caratteristiche osteoporotiche, anche in assenza di osteoporosi densitometrica, e così sufficienti per raccomandare un trattamento che vada a migliorare la prevenzione secondaria di nuove fratture osteoporotiche (Cosman, 2010). Inoltre, IOF considera la diagnosi precoce di VF osteoporotiche come un elemento essenziale nella prevenzione di nuove fratture, sia VF osteoporotiche che non (Capdevila-Reniu, 2019).

Lo studio di Bottai (Bottai, 2016) include 478 pazienti, di cui 424 donne (età media 81,43 anni) e 54 uomini (età media 80,25 anni), trattati per fratture da fragilità. Alla prima visita, non tutti i pazienti avevano un precedente diagnosi di osteoporosi e non tutte le fratture erano necessariamente da fragilità. Dei 478 pazienti considerati, i pazienti con una frattura da fragilità erano 322 (279 donne e 43 uomini), pari al 67,6% delle fratture totali, e, in particolare, le VF sono state riscontrate in 47 pazienti (tra cui 44 donne e 3 uomini), pari al 14,6% delle fratture da fragilità: 18 VF erano " isolate" (38,3% di VF, il 5,60% delle fratture da fragilità) e 29 VF erano associate ad altre fratture (61,7% di VF, 9% di fragilità). Tuttavia, di questo 14,6%, solo il 38,3% dei pazienti aveva una diagnosi di VF alla prima valutazione ambulatoriale mentre nel 61,7% dei casi la diagnosi è stata effettuata durante la visita ambulatoriale eseguita per altre fratture (principalmente collo del femore e fratture dell'omero) ed in questi casi la VF era considerata "non diagnosticata".

In generale, l'insorgenza delle VF in concomitanza con altre fratture da fragilità avviene tipicamente in pazienti di età più avanzata (Bottai, 2016). Tuttavia, la gravità della "frattura iniziale" e, in alcuni casi, la necessità di sottoporsi a un trattamento chirurgico in breve tempo, spesso porta alla mancata diagnosi della VF (Bottai, 2016). Per questo motivo lo studio di Bottai (Bottai, 2016) raccomanda per tutti i pazienti che manifestano frattura del femore prossimale e fratture omerali, la prescrizione di un esame in due proiezioni radiografiche della colonna vertebrale, con l'obiettivo di trovare una possibile VF, recente o remota, non diagnosticata. Difatti, uno screening adeguato, come la prescrizione di una semplice radiografia della colonna vertebrale in 2 proiezioni, in pazienti ad alto rischio come pazienti anziani con fratture da fragilità in altri siti (> 65 anni), aumenterebbe la diagnosi di queste fratture portando ad una terapia corretta (Bottai, 2016).

Inoltre, lo studio di Bottai (Bottai, 2016) evidenzia la necessità di sviluppare delle "unità di frattura" che coinvolgano il chirurgo ortopedico, in primis, per una corretta diagnosi e un adeguato trattamento chirurgico o non chirurgico delle fratture, supportato da figure interne e dal fisiatra. Ciò consentirebbe di applicare percorsi standardizzati e riproducibili con l'obiettivo di ottimizzare il recupero funzionale

del paziente, riducendo così i costi e i problemi associati alle VF (permanenza del dolore, limitazione funzionale, diminuzione della qualità della vita) e le loro conseguenze, come le rifratture (Bottai, 2016). Soprattutto per quanto riguarda le VF, l'entità del problema è molto ampia considerando la mancata diagnosi delle fratture con conseguenze dettate dalla frattura stessa e dal suo non trattamento: il rischio di rifrattura (Bottai, 2016).

Infine, è messa a punto nell'articolo di Kanis (Kanis, 2008b) una strategia utile all'identificazione dei soggetti osteoporotici e ad alto rischio di fratture alla presenza di determinati fattori di rischio clinici associati alla frattura, dove è stato dimostrato come una certa misurazione della BMD suggerisce l'inizio del trattamento, raccomandato tuttavia anche nelle donne con una precedente frattura da fragilità e senza necessariamente la misura della BMD (Kanis, 2002). Pertanto, oltre che la BMD, si rende necessario considerare ulteriori fattori di rischio clinici associati alla frattura per aumentare la sensibilità della previsione per l'insorgenza della frattura stessa (De Laet, 2005). Lo strumento FRAX permette una valutazione del rischio a 10 anni, considerando sia la frattura del femore prossimale che le MOF, tuttavia queste probabilità appaiono correlate e sembra che il peso dei fattori clinici differisca quando si adotta l'algoritmo per il calcolo a 10 anni di fratture del femore prossimale (Kanis, 2008b). Sulla base di queste considerazioni, si ritiene fondamentale adottare soglie di intervento che si basino principalmente sulle MOF, come è stato effettuato nel lavoro di Kanis (Kanis, 2008b) dove sono stati considerati sia fattori di rischio clinici che la prospettiva economico-sanitaria.

2.5.5 Diagnosi delle fratture vertebrali: il ruolo del radiologo

Le VF sono le fratture da fragilità più frequenti la cui prevalenza colpisce 117 su 100.000 individui (Cooper, 1992a). Rappresentano un potente predittore del rischio di fratture future, specialmente per le fratture del femore prossimale (Howlett, 2020), la cui corretta identificazione permette di trarre beneficio dalla terapia anti-fratturativa. Tuttavia, ciò appare problematico in quanto le apparenti radiografie "normali" nella colonna vertebrale possono essere fuorvianti a causa di errori radiografici o di interpretazione (Sosa, 2015). D'altro canto, nonostante le VF siano associate a una riduzione della qualità della vita e all'aumento della mortalità, sono spesso non segnalate o segnalate erroneamente dai radiologi (Borges, 2015).

Di seguito alcuni studi che vanno ad investigare il ruolo e le performance dei radiologi nell'identificazione delle VF.

Autore, Anno, Paese	Identificazione della VF
Kim, 2004; Canada	Lo studio ha raccolto 100 radiografie del torace di pazienti over-60 anni (età media 75,2 ± 8,5 anni) con una storia di osteoporosi identificata nel 12% dei casi e nel 27% in presenza di una VF di severità moderata/grave, la cui prevalenza è stata identificata, dal radiologo di riferimento, pari al 22%. Solamente la metà di queste VF è stata rilevata nei rapporti radiologici. È improbabile che questa sottostima sia il risultato della mancanza di formazione o esperienza, poiché è stato riscontrato un relativo accordo tra i referti di radiologi con variabili livelli di competenza. Piuttosto, quando vengono effettuate radiografie del torace a causa di potenziali anomalie, rilevare una lesione non "correlata" nella colonna vertebrale potrebbe non essere considerato importante o pertinente (Kim, 2004). Inoltre, è stato riscontrato come le VF non siano sempre riportati nei referti radiologici.
Majumdar, 2005; Canada	Sono stati reclutati 500 pazienti over-60 anni che si sono presentati al pronto soccorso e sono stati sottoposti a radiografia del torace: solo 43 delle 72 VF sono state documentate nei rapporti radiologici ufficiali.
Sosa, 2015; Spagna	Lo studio ha dimostrato come, selezionando tre diversi esperti clinici (un chirurgo ortopedico, un radiologo, un esperto di metabolismo minerale osseo) risultavano esserci notevoli differenze nella diagnosi di VF.
Mitchell, 2017; UK	Sono stati identificati 732 soggetti over-50 anni con frattura del femore prossimale di cui 157 che presentavano imaging spinale prima della frattura, e il 41% presentava valori VF rilevabili. Tuttavia, solo il 46% è stato segnalato correttamente come "fratturato" dal radiologo nel rapporto ufficiale, inoltre, sulle radiografie spinali, dove l'obiettivo primario dell'imaging è identificare deformità ossee, sono state riportate tutte le fratture. Ciò suggerisce che non è il rilevamento della VF a rappresentare una sfida per il radiologo, ma la mancanza di consapevolezza circa la necessità di identificarle specificamente. Inoltre, lo studio mostra quanto sia più probabile che il radiologo segnali correttamente i casi di VF multiple oppure gravi. Ciò suggerisce che le fratture che causano un'ovvia deformità alla colonna vertebrale hanno maggiori probabilità di essere commentate.
Li, 2018; Cina	Sono stati inclusi 295 pazienti over-50 anni con VF riconosciute dai radiologi, di cui solo 98 avevano VF documentate nei rapporti radiologici originali. Queste VF sono state descritte da termini imprecisi come "biconcavità" o "deformità a cuneo" e la loro gravità non è stata annotata. Pertanto, la mancata diagnosi di frattura vertebrale era del 66,8%.

Casez, 2006	Gli internisti esposti a un breve programma di insegnamento sulle VF hanno riconosciuto più fratture dei radiologi, che tendevano a trascurare tali risultati

Pertanto, i radiologi svolgono un ruolo fondamentale nell'elaborazione della diagnosi di VF (Link, 2009).

È stata eseguita anche una revisione della letteratura degli studi che riguardano la prevalenza delle fratture accidentali circa la compressione vertebrale (Bartalena, 2010). L'interpretazione dei risultati di imaging da parte dei radiologi ha dimostrato di essere basso con una percentuale media del 27,4% mentre solamente 4 studi hanno riportato un tasso superiore al 50% e un punteggio elevato del 66,3%.

Un'altra questione riguarda l'incoerenza della terminologia (ad esempio "perdita di altezza" e "incuneamento" anziché "frattura" (Howlett, 2020), come in "Vi è un incuneamento lieve delle vertebre medio-toraciche" (Lentle, 2019)) utilizzata per riportare questi risultati. Nello studio IMPACT, che ha incluso 934 donne (65-80 anni), una parte consistente di falsi negativi (27%) era dovuta a termini ambigui utilizzati nelle relazioni radiologiche (Delmas, 2005). Inoltre, quando è stata identificata una deformità vertebrale, è stata utilizzata una terminologia ambigua, portando a potenziale confusione circa la diagnosi di VF (Lenchik, 2004; Delmas, 2005). Un recente studio (Howlett, 2020), che ha coinvolto 127 dipartimenti di radiologia dell'UK, è stato dimostrato come il termine raccomandato "frattura vertebrale" è stato impiegato nel 60,1% dei casi mentre una classificazione della gravità è stata tuttavia fornita solo nel 26,1%.

Pertanto, è necessario che i radiologi imparino a comunicare i risultati in modo coerente e usino un linguaggio comprensibile dai medici di riferimento, evitando frasi ambigue, poiché la comunicazione inefficace ha lo stesso effetto di una diagnosi mancata (Bartalena, 2010). È probabile che la ragione principale potrebbe essere la mancanza di consapevolezza da parte dei radiologi rispetto le implicazioni cliniche (Bartalena, 2010). Ancora peggio, i tassi di segnalazione dei radiologi non sembrano migliorare, come dimostrato dalla tendenza negativa nonostante molte considerazioni in letteratura (Bartalena, 2010).

Sulla base di queste considerazioni, è stata formulata una guida (Adams, 2006) che sottolinea l'importanza di un'adeguata diagnosi delle VF nell'osteoporosi e fornisce una base per la standardizzazione dell'acquisizione e dell'interpretazione radiologica che non richiede attrezzature specializzate e che possono essere eseguite da qualsiasi medico adeguatamente preparato. Difatti, grazie ad una diagnosi precisa e accurata delle VF è possibile migliorare la valutazione dei pazienti e la capacità di indirizzarli agli interventi terapeutici appropriati, riducendo così il rischio di future fratture (Adams, 2006). Di recente la National Osteoporosis Society ha elaborato le buone pratiche per la corretta identificazione delle VF (Adams, 2017). Inoltre, gruppi di lavoro sono stati creati in Europa e dalla IOF per aumentare la consapevolezza dell'importanza della diagnosi delle VF. La European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR) e l'IOF hanno prodotto congiuntamente un programma educativo interattivo a tal fine (IOF & ESSR, 2005). Inoltre, corsi di formazione utili a riconoscere le VF sono garantiti dall'International Society for Clinical Densitometry (ISCD, 2018), supportata dall'IOF.

2.5.6 Presa in carico del paziente

Le molteplici cause dell'importante divario diagnostico-terapeutico, come la difficile identificazione delle fratture da fragilità, la mancanza di specifiche linee guida, la scarsa comunicazione tra specialisti e medici di medicina generale (MMG), il complicato monitoraggio dei pazienti anziani con diverse comorbosità e terapie (Marsh, 2011; Kanis, 2014), ha portato la IOF (Hernlund, 2013) e la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) (Javaid, 2015) a richiedere la creazione e l'attuazione di modelli di gestione volti a migliorare l'identificazione e la presa in carico dei soggetti che hanno già sperimentato, o che sono ad alto rischio di sperimentare, fratture da fragilità (Caffetti, 2020). Inoltre, di recente, la Fragility Fracture Network (FFN) (Dreinhofer, 2018) ha affermato che una collaborazione, multidisciplinare e multiprofessionale, potrebbe essere il giusto passo per garantire un corretto approccio clinico alle fratture da fragilità (Lim, 2019; Caffetti, 2020). Di fatto, migliorando l'efficienza organizzativa grazie a protocolli condivisi, il paziente ricoverato per una frattura da fragilità potrà essere inserito in un percorso che ne garantisca il corretto inquadramento clinico prima della dimissione (Ministero della Salute, 2010). Per questo, è fondamentale mettere in atto interventi i) di prevenzione circa l'insorgenza di ulteriori fratture da fragilità o il rischio di recidive, ii) assistenziali per garantire la continuità delle cure, mediante l'elaborazione di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi. Una diagnosi precoce della frattura da fragilità garantisce, infatti, percorsi ottimali per l'assistenza del paziente, in termini di diagnosi, trattamento, e di educazione terapeutica che ne promuova l'attiva partecipazione. Occorre così realizzare una rete di integrazione fra territorio e ospedale, e favorire iniziative di formazione e aggiornamento di medici e personale sanitario, in quanto lo specialista e il MMG ricoprono un ruolo di riferimento sia per il processo di deospedalizzazione che per l'individuazione di misure che possano prevenire o ritardare la disabilità o la mancata autosufficienza. Inoltre, si rende necessaria una riorganizzazione del sistema in modo che ponga al centro il paziente, e in cui il percorso assistenziale sia basato sul lavoro interdisciplinare d'equipe (pur appartenenti a unità operative diverse o a diversi livelli gestionali), adibito alla valutazione dei risultati clinici e organizzativi, nonché al monitoraggio dei costi. Ciò, dovrà prevedere una comunicazione chiara, responsabile, e condivisa fra: gli operatori sanitari, Istituzioni e cittadino, operatori sanitari e pazienti. Risulta, dunque, necessario un profondo rinnovo che comporti il passaggio da una medicina di "attesa" a una medicina d'"iniziativa", basata sull'identificazione dei bisogni e delle diseguaglianze nella salute, sulla definizione di percorsi di cura e di assistenza integrati, sull'organizzazione della medicina generale e sull'integrazione tra didattica, ricerca e assistenza (Ministero della Salute, 2010).

Così una **gestione integrata** presuppone, secondo quanto riferito dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), "l'adozione di programmi gestionali particolari in cui ogni componente della relazione assistenziale deve svolgere un'azione definita, valutabile e quantificabile e in cui fondamentale è la centralità del paziente". In particolare, per i pazienti con fratture da fragilità, il modello integrato dovrebbe prevedere, oltre ai servizi di diagnostica (laboratorio e strumentale), un servizio multi-specialistico costituito da competenze specifiche nella gestione dell'osteoporosi e delle malattie del metabolismo osseo, che sia centro di riferimento di II livello per la gestione dei pazienti con problemi più complessi di diagnosi o di trattamento. Inoltre, sarebbe opportuno un centrale coordinamento tra le unità di ortopedia e di riabilitazione, in modo da assicurare la continuità assistenziale del paziente con frattura da fragilità, garantendo la continua collaborazione con il MMG ed i servizi territoriali (Ministero della Salute, 2010).

Dalla letteratura internazionale si evince che, a fronte di notevoli progressi delle tecniche chirurgiche che consentono ormai il trattamento e il recupero funzionale, almeno parziale, della quasi totalità

delle fratture da fragilità, la gestione post-chirurgica è spesso inadeguata nella prevenzione di nuovi eventi fratturativi. Infatti, benché la frattura da fragilità costituisca uno dei maggiori fattori di rischio per l'insorgenza di ulteriori fratture, solo per una minoranza dei pazienti viene avviato un appropriato iter diagnostico e terapeutico a seguito del trattamento chirurgico (Ministero della Salute, 2010).

In **Italia** sono state messe in atto diverse strategie per gestire i pazienti fragili (Baroni, 2019), ma solo con un parziale e limitato approccio alla prevenzione secondaria, in quanto risulta difficile applicare il modello FLS tout court, ma pare più ragionevole la sua modulazione a seconda delle diverse situazioni locali. Un contributo significativo è arrivato nel 2015 dall'Agenzia Italiana del Farmaco tramite la Nota 79, il cui obiettivo era di migliorare l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di fratture da fragilità, e definire i livelli riguardanti l'avvio del trattamento secondo criteri di sicurezza, costo-efficacia e aderenza (International Osteoporosis Foundation, 2018b; Caffetti, 2020). Sebbene, in Italia esista già un programma molto efficiente per il trattamento post-frattura, e diverse regioni abbiano adottato PDTA incentrati sulle fratture da fragilità, molte raccomandazioni devono ancora essere implementate nella pratica clinica: pare, così, che i pazienti italiani non ricevano un'assistenza ottimale, senza potenziali risparmi per il Servizio Sanitario Nazionale (International Osteoporosis Foundation, 2018b).

- A partire dalla Nota 79 e delle FLS, Caffetti (Caffetti, 2020) propone un modello che si concentra sulla corretta identificazione dei pazienti con fragilità ossea, da parte di specialisti e medici di base, e sull'organizzazione dell'intervento secondo la gravità e complessità della malattia, in modo che il paziente venga incluso in un **percorso di cura diagnostico-terapeutico** (PDTA), basato innanzitutto sui fattori di rischio del paziente stesso. Nel PDTA, il MMG riveste il ruolo di responsabile clinico con l'obiettivo di garantire appropriate procedure diagnostico-terapeutiche e di ridurre la discontinuità terapeutica. I punti principali del modello riguardano, pertanto, i) la creazione di una rete integrativa tra MMG e specialisti, ii) la corretta identificazione del paziente con fragilità ossea o a rischio di frattura, iii) l'inclusione del paziente identificato nel PDTA, e iv) la gestione del paziente secondo livelli di gravità definiti dalla Nota 79 prodotta da AIFA. Per semplificare il processo, è stata creata un'applicazione (OssApp) per PC, tablet e smartphone, che sarà distribuita a tutti i medici di base, volta a facilitare il percorso all'interno degli algoritmi decisionali secondo la Nota AIFA 79. Anche se questo modello non considera il concetto di rischio imminente, in particolare dopo una frattura del femore (Balasubramian, 2019), dovrebbe comunque ridurre l'incidenza delle fratture da fragilità ed il conseguente ricovero, e promuovere la corretta distribuzione delle risorse sanitarie ed economiche, garantendo pari opportunità di accesso all'assistenza sanitaria per tutti pazienti.

- Dal **PDTA** elaborato da Cittadinanzattiva (PDTA Cittadinanzattiva, 2019) in collaborazione con diversi esperti, emergono percorsi distinti a seconda della sede della frattura. Nel caso di fratture da fragilità di omero, avambraccio e vertebre, per le quali non risulta necessario il ricorso al trattamento chirurgico, il soggetto sarà contrassegnato con la redflag di "Frattura da Fragilità", dal Dipartimento di Emergenza Urgenza e Accettazione (DEA) direttamente al MMG, il quale sarà responsabile della prima valutazione del paziente (esami di I/II livello, DXA e, morfometria vertebrale se non effettuati altri esami diagnostici del rachide dorso-lombare in regime DEA), della prescrizione di integrazioni di vitamina D e sali di calcio, e

della scelta della terapia anti-fratturativa secondo la Nota AIFA 79, con eventuale riferimento agli specialisti accreditati alla prescrizione e/o dispensazione di farmaci anti-fratturativi parenterali e/o per le necessarie valutazioni specialistiche. Il MMG sarà anche tenuto alla promozione dell'aderenza al trattamento con ripetizione periodica dell'esame DXA e della eventuale ripetizione della morfometria vertebrale per la valutazione di fratture vertebrali occorse durante il trattamento.
Nella quasi totalità delle fratture di femore, il paziente viene trattato chirurgicamente entro 24-48 ore presso una Unità Operativa (UO) di Traumatologia ed Ortopedia ospedaliera. Inoltre, nel centro ospedaliero specifico (CSO) potranno essere attivabili o implementati, ove già presenti, i Fracture Liaison Service, servizi multidisciplinari responsabili del case finding intraospedaliero e dell'avvio diretto alla terapia anti-fratturativa. Al paziente sarà indicata, al momento della dimissione ospedaliera, supplementazione con vitamina D ed eventualmente con calcio, sarà consigliata l'esecuzione di esami di I livello e di II livello e verrà fissata una prima valutazione nel CSO dedicato per l'inizio della terapia anti-fratturativa. Il paziente verrà quindi re-inviato al MMG nel caso vengano prescritte terapie con bifosfonati orali o continuerà ad essere gestito presso il CSO nel caso in cui vengano prescritti farmaci dispensati in fascia H che richiedano la prescrizione da parte di centri specialistici o da specialisti accreditati. L'afferenza al CSO o alle strutture ambulatoriali specialistiche accreditate potrà avvenire con modalità di fast track (prenotazione diretta in posti dedicati) e/o potrà essere facilitata dall'unità di coordinamento territoriale. Inoltre, potranno essere attivate nuove unità in centri ospedalieri o Case della Salute per la dispensazione di terapie e/o il rinnovo di piani terapeutici primariamente redatti da Centri Specialistici. Per ogni Regione saranno individuate strutture sanitarie specialistiche di III o II livello come le Strutture di Coordinamento Ospedaliere, (SCO) o le Strutture di Coordinamento Territoriale/Regionale (CST/R), con lo scopo di i) educare al PDTA il personale sanitario tramite corsi ECM per MMG, Medici dei DEA, Medici Specialisti Ospedalieri, ii) connettere MMG – strutture ospedaliere specialistiche o servizi territoriali per la somministrazione di terapie parenterali o per richiedere valutazioni di III livello, iii) favorire la ripetizione dell'esame DXA, iv) risolvere semplici problematiche in riferimento all'esecuzione delle terapie anti-fratturative, v) verificare l'aderenza alla terapia per segnalare eventualmente l'interruzione del trattamento in modo da richiedere una pronta rivalutazione da parte del Centro Specialistico.

- Per sfruttare al meglio le competenze professionali che già esistono nei nostri ospedali, e per dare risposte avanzate riguardo le esigenze sanitarie del crescente numero di anziani che subiscono un ricovero ospedaliero a causa di frattura da fragilità, è stato proposto un modello organizzativo di "**Fracture Unit**" (Ministero della Salute, 2010; Falchetti, 2011), il quale si pone l'obiettivo di garantire uno standard di cura elevato finalizzato al raggiungimento di una gestione efficace ed efficiente degli eventi fratturativi dovuti all'osteoporosi. Il principio alla base di tale modello consiste nell'ottimizzazione dell'assetto organizzativo delle diverse specialità coinvolte nella gestione del paziente, senza l'aggiunta di costi, al fine di creare percorsi strutturati che facilitino, mediante protocolli condivisi, sinergie stabili fra ortopedici, reumatologi, geriatri, ginecologi, endocrinologi, internisti, nefrologi, radiologi, psichiatri, neurologi, oculisti, fisiatri (Falchetti, 2011; Quaderno ministero della salute). Il paziente non richiederà più consulenze specialistiche demandate alla discrezionalità del medico di reparto, ma verrà preso in carico da parte dei distretti socio-sanitari per i) la riabilitazione intensiva

prevista presso l'ospedale, le strutture specializzate o a domicilio, ii) la fornitura di ausili e protesi, e iii) il monitoraggio da parte dei MMG del paziente rispetto l'aderenza alle terapie ed ai successivi controlli specialistici prestabiliti al momento della dimissione ospedaliera (Ministero della Salute, 2010; Falchetti, 2011). Pertanto, i principali obiettivi del modello consistono nel i) migliorare i livelli di salute della popolazione anziana e l'efficacia ed efficienza dei servizi sanitari già disponibili; ii) prevenire il rischio di rifratture e cadute negli anziani, promuovendo un corretto stile di vita aumentando il grado di autosufficienza; iii) applicare le migliori pratiche internazionali derivanti da evidenze scientifiche; iv) stimolare la collaborazione tra i chirurghi ortopedici e gli altri specialisti operanti nella medesima struttura sanitaria, sia essa azienda ospedaliera o azienda sanitaria locale, affinché il paziente possa usufruire di tutti i più qualificati servizi specialistici disponibili, e favorire il dialogo tra gli specialisti ospedalieri e i servizi territoriali afferenti ai distretti sociosanitari; v) valorizzare il ruolo degli specialisti non ortopedici nella gestione del paziente con fratture da fragilità, al fine di inquadrare e trattare al meglio le diverse cause che hanno determinato il verificarsi dell'evento fratturativo; vi) prevenire o limitare la disabilità attraverso un percorso riabilitativo integrato intra- ed extra-ospedaliero, adattabile secondo le condizioni del paziente e grazie al coinvolgimento di fisiatri; vii) strutturare sinergie tra gli specialisti ospedalieri e i MMG i quali possono più agevolmente monitorare il decorso del paziente, in termini di compliance terapeutica e identificazione dei fattori di rischio clinici che richiederebbero un approfondimento diagnostico. È auspicabile che venga implementato un sistema su web, costantemente aggiornato per condividere le informazioni e tracciare i processi. Il progetto presuppone la partecipazione attiva del personale infermieristico con la formazione di una specifica figura professionale, la "Bone Care Nurse". Inoltre, l'aspetto educazionale del paziente e dei familiari sarà parte integrante del modello operativo e dovrà essere affrontato anche con la distribuzione di brochure informative (Ministero della Salute, 2010).

I modelli di Fracture Unit sono già stati sperimentati in Inghilterra (British Orthopaedic Association, 2007), in Israele (Adunsky, 2005) e in Australia (Rae, 2007), e hanno mostrato un effetto positivo misurabile in termini di riduzione delle complicanze post-fratturative (tra cui il deterioramento cognitivo, le piaghe da decubito, la trombosi venosa profonda e le sequele respiratorie o cardiocircolatorie), tra il 21% e il 45%, della mortalità pari al 3%, della durata del ricovero e della necessità di ulteriori ospedalizzazioni, abbattendo la riammissione ospedaliera a 6 mesi del 20% (Cogan, 2010; Kammerlander, 2010; Ministero della Salute, 2010). Inoltre, grazie alla prescrizione sistematica di appropriate terapie a pazienti ad elevato rischio, si ipotizza una riduzione delle nuove fratture da fragilità. La riduzione delle complicanze e dei ricoveri ospedalieri ha portato anche ad effetti economici in termini di consumo di risorse massimizzando l'efficacia e l'efficienza delle procedure, ricercando maggiore equità nell'accesso alle cure e alla riabilitazione, ed integrando servizi ospedalieri già disponibili o presso l'area metropolitana del distretto sanitario urbano/locale (Ministero della Salute, 2010; Falchetti, 2011).

Poichè molte fratture da fragilità richiedono un intervento immediato e, in genere, portano a disabilità fisica, dolore persistente, compromissione della qualità della vita e aumento della mortalità (Sànchez-Riera, 2017), risultano necessarie cure erogate non prettamente dal personale medico, come dietisti, infermieri, terapisti occupazionali, farmacisti e fisioterapisti, in stretta collaborazione con reumatologi, chirurghi ortopedici, specialisti della riabilitazione e i MMG (Adams, 2020). Inoltre,

dato che la ridotta mobilità e la compromissione dell'equilibrio e della forza muscolare sono fattori di rischio per caduta e frattura, tali interventi dovrebbero prevederne un miglioramento. I professionisti sanitari assumono, così, un ruolo importante nell'individuare strategie adeguate per la riduzione del rischio di caduta e per la gestione del dolore: i soggetti osteoporotici dovrebbero evitare le attività ad alto impatto, i movimenti bruschi, i carichi flessori sulla colonna, i movimenti di torsione e gli esercizi dinamici per i muscoli addominali; si dovrebbero, invece, promuovere l'estensione del rachide e l'espansione del torace, la rieducazione posturale del tronco e degli arti inferiori, e consigliare la posizione prona, eventualmente con appoggio sui gomiti, per stimolare l'estensione della colonna dorsale, e gli esercizi a terra o in acqua per stimolare la respirazione diaframmatica, rinforzare gli estensori dell'anca e del rachide e allungare la muscolatura degli arti (Ministero della Salute, 2010).

In generale, la **riabilitazione** (Laziosanità-Agenzia di Sanità Pubblica, 2013) può essere:

- intensiva, se caratterizzata da interventi sanitari volti al recupero di disabilità importanti ma recuperabili, che richiedono un elevato impegno assistenziale (almeno 3 ore giornaliere) erogato dal medico specialista della riabilitazione, dai professionisti sanitari specializzati nella riabilitazione e dal personale infermieristico, con l'eventuale contributo dell'assistente sociale e dello psicologo (Ministero Salute 2011);
- estensiva, se contraddistinta da interventi sanitari (almeno 1 ora giornaliera), per pazienti non autosufficienti che non possono sostenere un trattamento riabilitativo intensivo e richiedono di essere ricoverati in quanto affetti da instabilità clinica, ed erogati dal medico specialista in riabilitazione, dai professionisti sanitari specializzati nella riabilitazione, dal personale infermieristico, con l'eventuale contributo dell'assistente sociale e dello psicologo (Ministero Salute 2011);
- a domicilio, come naturale continuità a livello territoriale del percorso riabilitativo integrato. Il domicilio risulta, infatti, essere il luogo privilegiato per gli interventi di competenza del terapista occupazionale, per l'adattamento ambientale e la formazione all'utilizzo di ausili e tecnologie riabilitative (Ministero Salute 2011).

Diversi studi hanno sottolineato come sia possibile fornire una riabilitazione precoce e intensiva anche in anziani fragili con deficit cognitivo e demenza (Morghen, 2011; Seitz, 2016; Lee, 2018a; Guerzoni, 2020). La riabilitazione intensiva può portare a un significativo miglioramento dello stato funzionale al termine del processo di riabilitazione (Morghen, 2011; Seitz, 2016; Guerzoni, 2020). Una recente revisione sistematica supporta il ruolo del team multidisciplinare durante il processo di riabilitazione ma non è ancora chiaro quali siano le migliori procedure di riabilitazione nei pazienti con demenza (Resnick, 2016). In Italia è stato creato un gruppo specifico (GIOG, Gruppo Italiano Ortogeriatria) per studiare i pazienti più anziani con fratture femorali durante il ricovero acuto (Pioli, 2014). Inoltre, in alcune regioni si è registrata una maggiore frequenza della riabilitazione a domicilio, mentre altri pazienti vengono indirizzati nelle unità di riabilitazione. Anche i tempi del trasferimento dai reparti ortopedici a quelli di riabilitazione risulta variabile in base alla presenza di **unità ortogeriatriche** per la gestione dei pazienti con fratture del femore prossimale. Dato l'invecchiamento della popolazione e l'aumento dei casi di demenza si rende necessario individuare i migliori interventi per ottimizzare il percorso riabilitativo dei soggetti con demenza (Guerzoni, 2020).

In più, a seguito della dimissione ospedaliera, i pazienti provenienti da **strutture protette** tendono a tornare alla struttura di provenienza e ad eseguire in quella sede l'eventuale ciclo riabilitativo necessario, ma qualora questo non fosse possibile e/o vi fosse una indicazione ad eseguire un ciclo riabilitativo di maggiore intensità, la provenienza da strutture protette non dovrebbe precludere il trasferimento ad un setting riabilitativo intermedio (Assessorato Politiche per la Salute Regione Emilia-Romagna, 2013).

Nasce così, il **Progetto Riabilitativo Individuale (PRI)** che prevede la presa in carico del paziente mediante la definizione di un programma che tiene conto della funzionalità, dal recupero della disabilità alla stabilità clinica, e la possibile partecipazione attiva del paziente (Laziosanità-Agenzia di Sanità Pubblica, 2013). Inoltre, attraverso il coinvolgimento dei professionisti appartenenti al team, deve essere garantita l'informazione costante al paziente, alla famiglia, ai caregivers ed al MMG. Gli obiettivi del progetto riabilitativo riguardano il recupero dell'autonomia deambulatoria precoce e dell'autonomia, la prevenzione delle potenziali cadute ed il reinserimento sociale. A tal fine, occorre iniziare tempestivamente il trattamento riabilitativo (SIGN, 2009; Pioli, 2011; Laziosanità-Agenzia di Sanità Pubblica, 2013). Al termine del programma di riabilitazione è indicato, secondo le migliori pratiche, un **intervento domiciliare multifattoriale**, al fine di ridurre l'incidenza della rifrattura di femore in persone ≥ 65 anni deambulanti, autosufficienti e senza gravi problemi cognitivi all'epoca della prima frattura, mirato al controllo di più fattori di rischio (patologie, terapia farmacologica, stili di vita, rischi ambientali, autosufficienza) e in particolare al mantenimento delle abilità fisiche (Assessorato Politiche per la Salute Regione Emilia-Romagna, 2013). La presa in carico del paziente inizia immediatamente dopo la fine del programma di riabilitazione post-operatorio, effettuato in regime di ricovero o a domicilio, ha una durata annuale dalla presa in carico ed è composto da:

- un programma di esercizi personalizzato basato su una valutazione a tempo 0 e a 3 mesi con progressione trimestrale supervisionata, finalizzato al mantenimento ed incremento della forza, dell'equilibrio e delle abilità motorie complessive del paziente;
- valutazione dei rischi ambientali nell'abitazione e correzione degli elementi di rischio;
- indicazioni circa i comportamenti, stili di vita ed abitudini utili al fine della prevenzione delle cadute;
- counselling motivazionale finalizzato a mantenere l'adesione al programma;
- valutazione finale.

La continuità assistenziale, nel percorso ospedale-domicilio svolge così, in particolare per il paziente con frattura del femore, un ruolo di fondamentale importanza. Il progetto di dimissione protetta assume un ruolo centrale già durante il ricovero ospedaliero, in quanto garante:

- della continuità del percorso assistenziale e delle procedure di dimissione, comprese quelle per l'ottenimento degli ausili, o per le eventuali visite e controlli successivi al ricovero, di cui è responsabile la figura del case manager;
- della definizione dei processi di erogazione e di consegna degli ausili e dei presidi fondamentali per la qualità della vita dei pazienti;
- del rispetto della fornitura di prescrizioni e prenotazioni, secondo le indicazioni regionali ed aziendali in materia.

Continuità assistenziale a seguito di frattura del femore

In particolare, per i pazienti con frattura del femore (Assessorato Politiche per la Salute Regione Emilia-Romagna; Documento di indirizzo, 2013), l'assistenza medica, chirurgica e riabilitativa

necessita una erogazione attraverso modelli gestionali innovativi basati su un approccio multidisciplinare e secondo le sfaccettature dell'età geriatrica. Pertanto, l'ottimizzazione della cura è divenuta una priorità in molti sistemi sanitari di vari paesi, come riscontrato negli ultimi dieci anni. Tutti i modelli proposti si basano principalmente su una collaborazione fra ortopedici e geriatri ma differiscono in termini di setting (unità indipendenti o all'interno dei reparti tradizionali), fase di applicazione (periodo postoperatorio ed in generale l'intero percorso del paziente comprensivo della fase post-acuta) o tipo di collaborazione fra i diversi specialisti coinvolti (consulenziale, comanagement, clinical pathway). I modelli di collaborazione più semplici, che ripropongono di fatto il management tradizionale tramite consulenze geriatriche programmate, hanno prodotto parziali benefici a breve termine ma non sembrano modificare significativamente gli outcomes maggiori quali la mortalità o il recupero funzionale dei pazienti. Al contrario, i modelli più sofisticati di comanagement hanno evidenziato buoni risultati sia in termini di efficacia clinica (mortalità e complicanze) che di costi, con riduzione della degenza media e dell'utilizzo successivo dei servizi. Le esperienze attuate in Europa e negli Stati Uniti hanno evidenziato, tuttavia, che la modalità di comanagement dei pazienti non è di facile attuazione in quanto si allontana dalle abitudini e dalla pratica tradizionale, dato che promuove il coordinamento delle competenze degli operatori coinvolti nel processo di cura, e così l'identificazione della strategia più efficace per il conseguimento del miglior risultato in termini di funzionalità e qualità di vita del paziente.

In più, **l'assistenza infermieristica** svolge un ruolo centrale nella gestione del paziente anziano con frattura del femore, garantendo continuità del percorso pre e post chirurgico, dall'ingresso in reparto fino alla dimissione ospedaliera. A causa della complessità clinica e dell'elevato rischio di complicanze è necessario un intervento interdisciplinare, attraverso protocolli condivisi, dove la funzione infermieristica deve porre particolare attenzione alla valutazione e decodifica dei bisogni e condizioni dell'assistito (come la gestione dei disturbi cognitivi (es. delirio), del controllo del dolore e dei rischi derivanti dal riposo forzato quali le lesioni cutanee; attraverso l'uso di scale validate).

La **stabilizzazione chirurgica** della frattura rappresenta lo standard procedurale per la frattura del femore nell'anziano in quanto i pazienti non trattati chirurgicamente presentano un maggiore incidenza di complicanze, un incremento della mortalità e minori probabilità di riacquisire una progressiva autosufficienza. La rapida ripresa della mobilità dopo l'intervento chirurgico rappresenta un punto cardine del percorso assistenziale del paziente anziano con frattura del femore, la cui riabilitazione dovrebbe iniziare durante la prima giornata postoperatoria, secondo un protocollo formalizzato e condiviso dal team multidisciplinare. Dopo l'intervento chirurgico anche brevi ritardi nella mobilizzazione possono comportare un aumento di complicanze, quali polmoniti e delirio, e della durata della degenza, e così vanificare l'effetto positivo dell'intervento chirurgico effettuato entro le 48 ore. Al contrario, la ripresa tempestiva della deambulazione accelera il recupero funzionale. Un altro importante obiettivo riguarda la precocità dell'intervento chirurgico: diversi studi, condotti anche sulla popolazione italiana, hanno rilevato una associazione fra ritardo dell'intervento e incremento della mortalità a breve e a lungo termine. Ritardi oltre le 48 ore hanno mostrato un raddoppio del rischio di complicanze maggiori, come l'embolia polmonare, eventi cardiaci che richiedono trasferimenti in Unità Coronarica, sepsi, insufficienza renale con dialisi, insufficienza respiratoria con necessità di ventilazione assistita. In più, ritardi oltre le 24 ore aumentano il rischio di eventi avversi definiti "minori", quali delirio, trombosi venose profonde, infezioni, eventi cardiaci e polmonari senza necessità di trattamenti intensivi. Infine, al termine del ricovero, è necessario garantire la continuità del percorso riabilitativo (Ministero Salute 2011): già in fase di pre-dimissione, devono essere tempestivamente inviati ai centri di riabilitazione le

informazioni del paziente circa l'evento fratturativo ed il conseguente intervento chirurgico, così come i risultati delle scale di valutazione (Indice di Barthel ed eventuali altre scale utilizzate), l'eventuale necessità di assistenza infermieristica, e la descrizione del programma riabilitativo. Il piano riabilitativo varia a seconda dell'età, del grado di osteoporosi e dello stato funzionale del paziente: in pazienti anziani osteoporotici lo scopo dell'esercizio fisico, più che stimolare il mantenimento della massa ossea, mira alla prevenzione delle cadute ed a migliorare la funzionalità fisica. (Quaderno del ministero)

Esperienza dei pazienti

È stato riscontrato come, a fronte della diffusione delle fratture da fragilità nella popolazione italiana e della loro incidenza in termini di costi sulla spesa socio-sanitaria, l'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale non riesca a rispondere a tutte le esigenze dei pazienti. Ciò è quanto viene riportato anche dal **XXI Rapporto PIT Salute** (Cittadinanzattiva, 2018), dove viene presentato il punto di vista dei cittadini che nel corso del 2017 si sono rivolti all'associazione di Cittadinanzattiva al fine di ricevere informazioni, assistenza e tutela. L'accesso alle prestazioni sanitarie risulta essere il tema più rilevante: la problematica maggiore interessa le liste d'attesa, in particolare per le visite specialistiche e gli interventi di chirurgia, come di ortopedia. Le tipologie di prestazioni richieste sono molteplici e le professionalità coinvolte rappresentano quasi l'intero panorama delle specializzazioni e livelli di presa in carico. A seguito dell'accesso alle prestazioni sanitarie, si trova l'assistenza territoriale (di base, domiciliare, protesica ed integrativa), costantemente al secondo posto e con una percentuale in costante aumento. L'assistenza territoriale è caratterizzata dal coordinamento delle cure, non più affidate al singolo professionista, ma ad una équipe multidisciplinare in grado di supportare la rete di servizi territoriali. Questo è garantito dalla forte integrazione tra i professionisti sanitari, che permette di migliorare e velocizzare lo scambio di informazioni riguardo l'erogazione delle prestazioni, raggiungendo uno stesso standard fra tutte le strutture del territorio regionale. Per contro, le barriere nella messa in atto dell'assistenza territoriale consistono nella difformità dello sviluppo e dell'offerta territoriale, nel fallimento nell'organizzazione dell'assistenza primaria, e nel mancato coordinamento tra ospedale e territorio. Inoltre, possono esserci discrepanze riguardo l'assistenza erogata nell'ambito dei diversi territori regionali: ad esempio i dispositivi che vengono, ad oggi, concessi dal servizio sanitario risultano essere inadeguati rispetto ai bisogni dei pazienti (37%) e non personalizzati (29,6%), pertanto per ottenere un ausilio adeguato è necessario un contributo diretto da parte dei cittadini (25,9%) e addirittura nell' 11% dei casi non riceve ciò che è stato prescritto dallo specialista. Nelle situazioni più estreme, la fornitura viene interrotta (7,4%) o sono erogati dispositivi difettosi (3,7%) (PDTA Cittadinanzattiva, 2019).

2.5.7 Fracture Liaison Service

Le Fracture Liaison Service sono considerate il modello di cura più efficace per la prevenzione delle fratture ricorrenti essendo ritenute un modello ottimale di assistenza (McLellan, 2003; Eisman, 2012; Akesson, 2013; Lems et al; 2017), grazie a strategie coordinate e intensive (Ganda, 2013) che garantiscono l'aderenza al trattamento (Luc, 2018; Swart, 2018).

Per l'avvio di un programma FLS, è necessario il supporto dei medici, specialmente dei chirurghi ortopedici (Miller, 2015), dato che sono i primi professionisti a trattare la frattura da fragilità (Tarantino, 2017), un coordinatore FLS e un infermiere-manager (Noordin, 2018). Di seguito i compiti delle figure appartenenti al team multidisciplinare:

- Il coordinatore deve assicurarsi che tutti i pazienti idonei a rischio siano registrati nel programma (facendo riferimento alle cartelle cliniche elettroniche che riportano specifici codici diagnostici o di procedura) e facilitare la comunicazione all'interno del team, fornendo materiale educativo all'infermiere-manager (Noordin, 2018). Il coordinatore assicurerà e documenterà anche le raccomandazioni nutrizionali e lo stile di vita (Noordin, 2018).
- L'infermiere-manager dovrebbe motivare i pazienti ad iscriversi al programma e supportare la famiglia del paziente nel continuare la propria partecipazione (Noordin, 2018), e dovrebbe anche essere consapevole delle attuali linee guida e algoritmi di trattamento riguardanti l'osteoporosi e le fratture, specialmente da fragilità. Inoltre, per ottenere risultati ottimali, dovrebbe collaborare con altri servizi specializzati come la fisioterapia per la prevenzione delle cadute, la medicina interna, l'endocrinologia, i servizi di nutrizione, la neurochirurgia e la radiologia (Noordin, 2018).
- Una volta stabilita la diagnosi di osteoporosi, il medico curante o il "bone specialist" dovrebbero istruire i pazienti e le loro famiglie in merito alle linee guida per la cura dell'osteoporosi e delle fratture, specialmente da fragilità (Noordin, 2018).

Inoltre, le cure di follow-up, compresa la fisioterapia e l'aderenza al trattamento, devono essere supervisionate dal coordinatore e dall'infermiere-manager. In più, dovrebbero essere realizzati comunicati stampa locali e regionali, webinar e presentazioni in occasione di incontri anche a livello regionale per documentare la comunità (Noordin, 2018).

Così, come riportato dal recente studio di Geusens (Geusens, 2019a), la costruzione di una FLS richiede quattro pilastri. Il primo pilastro è costituito da un esperto detto "bone leader", un coordinatore, un team multidisciplinare ed un business plan per gestire la FLS (Majumdar, 2007; Eisman, 2012; Akesson, 2013; Lems et al; 2017). Il "bone leader" è uno specialista in malattie metaboliche dell'osso che si occupa dell'organizzazione del team multidisciplinare in comunicazione con i chirurghi ortopedici (Geusens, 2019a). Il coordinatore, spesso un infermiere case manager specializzato, è responsabile dell'organizzazione delle indagini diagnostiche e dell'assistenza all'avvio degli interventi e della comunicazione di adeguate informazioni mediche ai pazienti e ai medici di medicina generale (McLellan, 2003; Eisman, 2012; McLellan, 2011; Akesson, 2013; Lems et al; 2017). Il secondo pilastro consiste nell'identificazione di tutti i pazienti con una frattura recente e nell'identificazione dei pazienti eleggibili (Eisman, 2012; Akesson, 2013; Lems et al; 2017), i quali devono essere istruiti e contattati (Marsh, 2011; Ganda, 2013). Ciò può essere eseguito presso il pronto soccorso, in ospedale al momento del ricovero, presso l'unità di cure ortogeriatriche oppure post-frattura, tramite lettera informativa, telefonata ed e–mail

(Geusens, 2019a). Tale approccio, supportato dal coordinatore, permette di aumentare significativamente la valutazione e l'inizio del trattamento (Ganda, 2012; Jaglal, 2012).

Tuttavia, le definizioni circa le fratture sono altamente variabili ed a volte provocano confusione rispetto alla valutazione ed al trattamento nel contesto delle FLS. Dalla letteratura relativa alle FLS emerge un'elevata variabilità rispetto alle caratteristiche dei pazienti, quali l'età media (64-80 anni), la percentuale di uomini (13-30%) ed i siti di frattura (2-51% del femore prossimale, <1-41% vertebrale e 49-95% non del femore prossimale, NVF) (Vranken, 2017).

In generale si invitano ad aderire i pazienti che:

- hanno età ≥ 50 anni e una recente frattura;
- hanno subito frattura presso un qualsiasi sito (tranne dita, viso e cranio) e più specificamente fratture a basso trauma;
    - subiscono una frattura da trauma da lieve a moderato, in quanto hanno un rischio maggiore di avere una frattura successiva (Geusens, 2019a).

Un terzo pilastro è costituito dall'assistenza ortogeriatrica, che si concentra specialmente sui pazienti con una recente frattura del femore prossimale (Geusens, 2019a). I servizi sono progettati per fornire assistenza geriatrica specializzata al paziente anziano e fragile e sono parte integrante della gestione multidisciplinare dopo l'ammissione pre-operatoria, peri-operatoria e post-operatoria. Tra gli obiettivi, c'è la riabilitazione per facilitare il ritorno alla propria abitazione garantendo il benessere a lungo termine ed, a seconda dei casi, integrare i servizi di assistenza quali la prevenzione delle fratture secondarie (Geusens, 2019a). Lo sviluppo di modelli FLS guidati da unità ortogeriatriche potrebbe anche essere adattato alla cura degli anziani fragili con una recente frattura, mentre i pazienti ambulatoriali con fratture non vertebrali (NVF) e VF sono preferibilmente gestiti in regime ambulatoriale FLS (Javaid, 2015; Hawley, 2016). Il quarto pilastro riguarda la comunicazione con il medico curante ed il monitoraggio del paziente.

Così, l'introduzione e l'implementazione di una FLS (e la cura ortogeriatrica post-frattura del femore prossimale) hanno migliorato la corretta valutazione ed il trattamento dei pazienti ad alto rischio di rifrattura (Geusens, 2019a). Difatti, questi modelli di integrazione del Servzio Sanitario Nazionale si sono mostrati altamente validi, come mostrato nella realtà anglosassone (McLellan, 2011), americana (Newman, 2003) e, in via preliminare, in quella italiana (Pennestrì, 2019). Dai dati pubblicati dalla FLS implementata a Glasgow, in Scozia, risulta un'alta efficacia riguardo la prevenzione di ulteriori fratture nei pazienti con fratture da fragilità, e sono state mostrate sia una riduzione delle fratture che risparmi sui costi per i sistemi sanitari (McLellan, 2011). Esistono dati emergenti secondo cui questo approccio possa ridurre oltre al rischio di frattura, anche la mortalità, sebbene una sopravvivenza più lunga potrebbe ridurre l'effetto sul rischio di fratture (Geusens, 2019a).

Una revisione sistematica della letteratura recentemente pubblicata e una meta-analisi basata su 159 pubblicazioni scientifiche hanno messo in evidenza i **vantaggi delle FLS** (IOF, 2018b; Wu, 2018):

Misura rilevata	Effetto, in valore assoluto, del modello FLS	Durata del periodo di osservazione (mesi)	Numero di studi inclusi
Test della BMD	+24%	3-26	37
Inizio del trattamento	+20%	3-72	46
Tasso di rifrattura	-5%	6-72	11
Mortalità	-3%	6-72	15

Tuttavia, non tutte le FLS sono uguali tra loro: differiscono nei servizi offerti, dall'identificazione e informazione dei pazienti, al trattamento e monitoraggio, influenzando gli esiti sanitari (Walters, 2017). Il primo passo consiste nell'identificare i pazienti affetti da una recente frattura da fragilità. I criteri di inclusione possono variare in base all'area geografica, al livello di trauma e al sito di frattura. Inoltre, è importante iniziare il trattamento con farmaci anti-osteoporotici il prima possibile post-frattura, in modo da ridurre il rischio di fratture nel periodo di rischio imminente (Pinedo-Villanueva, 2019). Difatti, l'avvio di un trattamento adeguato entro 12–16 settimane è più appropriato e dovrebbe essere l'obiettivo delle FLS, dato l'alto rischio di frattura imminente (Pinedo-Villanueva, 2019).

L'effetto di diversi modelli di cura sul trattamento dell'osteoporosi e la frequenza con cui sono effettuati i test della BMD, sono stati valutati nella meta-analisi di Ganda (Ganda, 2013), la quale mostra l'effetto dalla messa in atto del modello a **3 "i" quali "Identificare, Investigare ed Intervenire"** o raccomandare l'inizio del trattamento con anti-osteoporotici (IOF, 2018b):

	% sottoposti a valutazione della BMD	% che hanno ricevuto il trattamento anti-osteoporotico
Identificare+Investigare+Intervenire (modello a tre "i")	79%	46%
Identificare+Investigare (modello a due "i")	60%	41%
Identificare (modello a una "i")*	43%	23%
Zero "i"**	Nessuno studio	8%

* i pazienti fratturati ricevono istruzioni riguardo l'osteoporosi e consigli sullo stile di vita, compresa la prevenzione delle cadute. Si raccomanda al paziente di richiedere un'ulteriore valutazione, inoltre, il medico di fiducia viene avvisato che il paziente ha subito una frattura e che è necessaria un'ulteriore valutazione. Questo modello non esegue una valutazione della BMD o circa la necessità di un trattamento per l'osteoporosi.

** questo modello educa il paziente circa la gravità dell'osteoporosi ma non fornisce alcun corso di formazione o avviso riguardo i relativi pazienti fratturati.

Le analisi di Ganda (Ganda, 2013) e Wu (Wu, 2018) hanno mostrato un notevole aumento dei test BMD e dei soggetti in trattamento con anti-osteoporotici, supportando ulteriormente la validità della coordinazione dell'assistenza post-frattura per prevenire le fratture da fragilità e ridurre il costo complessivo dell'assistenza per questi pazienti (Ganda, 2013; Wu, 2018).

Tuttavia, oggi, molte strutture FLS riscontrano il problema dei bassi tassi di frequenza, pari a circa il 50% di tutti i pazienti idonei con età superiore a 50 anni (van den Berg, 2019). Difatti, nello studio di van den Berg, tramite l'invio di questionari, è stato possibile valutare i fattori che più prendono parte alla mancata aderenza al modello delle FLS, rivelando come la mancata educazione, sia del paziente circa la necessità di frequentare le FLS subito dopo la frattura, che da parte del professionista sanitario immediatamente a seguito della frattura, fosse un fattore determinante (van den Berg, 2019). Inoltre, è stato riscontrato come gli uomini, i soggetti fragili, soli e meno istruiti aderissero meno al modello delle FLS (van den Berg, 2019). In più, i pazienti con fratture del femore prossimale mostrano una aderenza inferiore al trattamento (Cosman, 2017). Un piccolo studio effettuato in una FLS americana, mostra come, sebbene a tutti i pazienti fosse stato consigliato di iniziare, modificare o continuare il trattamento anti-osteoporotico, la percentuale di pazienti che ha seguito questa raccomandazione non sia aumentata (Cosman, 2017). Questo potrebbe essere connesso con la capacità di comprendere, da parte del paziente, l'importanza delle strategie preventive per evitare una rifrattura, dato che probabilmente era stato istruito quando ancora era ricoverato e pertanto non sufficientemente attento per comprendere la gravità del problema. Inoltre, problemi pratici, quali il trasporto del paziente con frattura del femore prossimale, potrebbero aver limitato l'accesso alla FLS (Cosman, 2017). Così, è chiaro come ulteriori sforzi per educare al meglio i pazienti riguardo le opzioni di trattamento dovrebbero essere migliorati al fine di ottimizzare i piani avviati dalle FLS.

L'educazione del paziente e della famiglia è una priorità per il modello della FLS e include le implicazioni dell'osteoporosi, la prevenzione di fratture future e le opzioni di trattamento (Gupta, 2018). Un'altra priorità della FLS riguarda l'educazione del personale clinico coinvolto nella cura del paziente con fratture, inclusi infermieri, medici e chirurghi, gruppi di consulenza e farmacisti. L'educazione all'osteoporosi comprende così la diagnosi, la prevenzione e la gestione della malattia (Gupta, 2018).

La NOF (fondata nel 1984) e la IOF (fondata nel 1998) e molte altre organizzazioni nazionali hanno sviluppato ampi programmi educativi sull'osteoporosi che includono gli elementi essenziali per lo sviluppo di un FLS (Gupta, 2018). Nel 2012, l'IOF ha lanciato la campagna "**Capture the Fracture**" (CTF) volta a ridurre sostanzialmente l'incidenza di fratture secondarie in tutto il mondo. Nel complesso, l'istituzione di una FLS efficace ha dimostrato di diminuire l'insorgenza di fratture future di circa il 30% e le MOF (femore, colonna vertebrale, bacino, omero) di circa il 40% rispetto a un ospedale senza FLS (Nakayama, 2016).

L'iniziativa CTF mira a "facilitare l'implementazione di modelli coordinati e multidisciplinari di cura per la prevenzione delle fratture secondarie", grazie alla creazione di una serie di standard e guide approvati a livello internazionale (IOF, 2018b). Un sondaggio della campagna CTF, ha rilevato che tali modelli erano noti solo al 2,8% degli intervistati in Italia e al 37,5% degli intervistati in Svezia, mentre nel Regno Unito, la National Osteoporosis Society ha stimato che il 55% della popolazione britannica ha accesso a un servizio FLS (IOF, 2018b). Così il Capture the

Fracture Best Practice Framework (BPF), che valuta le FLS a livello organizzativo (Akesson, 2013) grazie a 13 standard, è stato implementato a livello globale (Javaid, 2015) con oltre 380 FLS attualmente partecipanti. Il BPF è stato progettato per misurare le FLS in termini di caratteristiche organizzative e tassi globali di identificazione, valutazione delle cadute e tipi di trattamento, comunicazione e follow-up (Javaid, 2020). Questi standard sono utili per identificare le principali lacune nell'erogazione del servizio che coprono l'identificazione del soggetto fratturato al monitoraggio dello stesso. Il prossimo passo perché un modello FLS sia efficace, riguarda il miglioramento del servizio locale per garantire un uso efficiente delle risorse (Javaid, 2020). Una recente analisi economica ha suggerito come l'implementazione di un modello FLS per tutti gli over-50 anni potrebbe prevenire ogni anno 2.868 fratture da fragilità successive in Italia, garantendo un risparmio potenziale di 55,7 milioni di euro all'anno (IOF, 2018a).

Così, nel settembre 2016, la rete globale FFN ha convocato una tavola rotonda dei rappresentanti delle organizzazioni globali e regionali, durante il 5° Congresso globale della FFN tenutosi a Roma (Mitchell, 2019), coinvolte nella lotta delle rifratture in soggetti che presentano fratture da fragilità. Le organizzazioni rappresentate erano le seguenti:

- European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT)
- European Geriatric Medicine Society (EuGMS)
- Fragility Fracture Network (FFN)
- International Collaboration of Orthopaedic Nursing (ICON)
- International Geriatric Fracture Society (IGFS)
- International Osteoporosis Foundation (IOF)

Durante il meeting è stato riconosciuto come, nonostante gli enormi sforzi da parte delle organizzazioni partecipanti e di molte altre organizzazioni in tutto il mondo, era stato raggiunto un potenziamento non ancora sufficiente riguardo la qualità delle cure (Mitchell, 2019). È stato così stabilito che il primo passo fosse quello di preparare una **Global Call to Action** (CtA), pubblicata nel luglio 2018, in cui è stata riportata l'urgente necessità di progressi a livello globale (Dreinhöfer, 2018), tramite i) la collaborazione a livello nazionale e locale, ii) la produzione di linee guida che stabiliscano chiari standard per un'assistenza adeguata (grazie all'utilizzo delle migliori evidenze disponibili) e iii) l'elaborazione di programmi (di istruzione e di ricerca) in grado di migliorare le pratiche cliniche in questo campo.

2.5.8 Ruolo dell'infermiere

Tra i professionisti sanitari, il *bone care nurse* è l'infermiere specializzato che ha conoscenze avanzate sulle malattie metaboliche dell'osso e specifiche capacità cliniche per valutare, pianificare e gestire le persone affette da osteoporosi; queste abilità consentono di implementare i percorsi ottimali per l'educazione, la diagnosi, la cura e la riabilitazione dei pazienti osteoporotici (Alvaro, 2015b; Cittadini, 2016), e svolgere le adeguate attività nel settore della prevenzione, delle cure primarie e della riabilitazione, sia in ospedale che in comunità o nelle FLS. Nella prevenzione secondaria, l'attenzione è rivolta all'identificazione delle malattie, in concomitanza con la valutazione dei fattori di rischio che potrebbero influenzare l'insorgenza delle fratture da fragilità. Risultano, così, di particolare importanza i programmi volti a ridurre il rischio di caduta, traumi e fratture (Alvaro, 2015b), mentre la prevenzione terziaria è focalizzata sui pazienti che hanno sofferto di fratture da fragilità, in modo da evitare il rischio di rifratture (Tarantino, 2011). L'infermiere ha la funzione di educare i pazienti ad adottare stili di vita sani, dal punto di vista nutrizionale e dell'attività fisica, alle abitudini riguardo il fumo o l'assunzione di alcol, oltre che cercare di migliorare l'aderenza al trattamento farmacologico ed agli integratori aggiuntivi, come il calcio e la vitamina D (Brandi, 2010), anche durante il ricovero ospedaliero per fratture da fragilità (Alvaro, 2015b). Si stima, infatti, che il 50% dei pazienti interrompa il trattamento entro il primo anno dalla prescrizione, rendendo i piani terapeutici inefficaci (Casentini, 2011; Alvaro, 2015a).

Alla luce di queste importanti dinamiche, è stato sviluppato in Italia il progetto Guardian Angel, con l'obiettivo di creare la figura del *bone care nurse*, già presente in diversi Paesi (Cittadini, 2016). Tale progetto è costituito da quattro versioni:

- 1.0, rivolta alle donne in post menopausa con frattura da fragilità e degenti nelle unità operative di ortopedia e traumatologia;

- 2.0, rivolta alle donne in post menopausa afferenti agli ambulatori;

- 3.0 e 4.0, rivolte alle donne in post menopausa sia degenti che afferenti agli ambulatori.

Tale progetto si pone l'obiettivo di migliorare la qualità di vita e il self-care dei pazienti, per prevenire il rischio di fratture fornendo, grazie agli infermieri, un'educazione personalizzata al paziente fratturato (Alvaro, 2015a; Alvaro, 2015b; Cittadini, 2016; Pennini, 2016). Per questo, il progetto intende anche sviluppare le capacità professionali degli infermieri, che vengono formati in modo tale da migliorare le capacità nel pianificare, eseguire, gestire e valutare interventi educativi individuali, utili per promuovere stili di vita sani e l'aderenza farmacologica (Alvaro, 2015b; Cittadini, 2016; Pennini, 2016).

Diversi studi hanno dimostrato come i pazienti che raggiungono una buona comprensione della loro condizione siano più motivati a godere di stili di vita sani e ad aderire alla terapia nonostante le preoccupazioni riguardo gli effetti collaterali (Alvaro, 2015a).

Autore, Anno e Paese	Rischio di rifrattura
Schousboe, 2005; USA	Lo studio si è focalizzato sugli interventi utili a migliorare l'aderenza sia ai farmaci che ad uno stile di vita sano, tramite consulenze telefoniche, durante le quali l'infermiere ha eseguito sessioni di formazione individuale della durata di 15 minuti a 3, 6 e 9 mesi fornendo informazioni riguardo il rischio di frattura, la corretta assunzione giornaliera del calcio, l'importanza dell'esercizio fisico e dell'aderenza alla terapia. Al termine dello studio si è riscontrato, come questa tipologia di intervento fosse efficace solamente nel migliorare l'aderenza ad uno stile di vita sano ma non al trattamento farmacologico.
Sewerynek, 2013; Polonia	Si sono testate tre tipologie di intervento con l'obiettivo di migliorare l'aderenza ai farmaci dividendo i pazienti in tre gruppi: nel primo gruppo è stato fornito un intervento di assistenza infermieristica con telefonate periodiche a 3 e 9 mesi dal trattamento in modo da monitorare e rammentare al paziente l'assunzione dei farmaci; nel secondo gruppo, è stato utilizzato un approccio di consulenza, con una sessione educativa di 30 minuti sull'osteoporosi, i metodi diagnostici, il trattamento e i comportamenti da adottare; nel terzo gruppo, sono stati applicati test biochimici con l'obiettivo di informare i pazienti rispetto ai propri livelli di calcio e fosforo. Dallo studio emerge che l'intervento di assistenza infermieristica, con ulteriori interventi durante il periodo di studio rispettivamente relative al supporto, la consulenza, oppure l'esecuzione dei test biochimici, è stato efficace nel migliorare l'aderenza ai farmaci a 3, 6, 9 e 12 mesi di follow-up.

2.6. Bibliografia

Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, et al. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States. Ann Epidemiol. 2001;11(7):450-457. doi:10.1016/s1047-2797(01)00226-5

Abderhalden L, Weaver FM, Bethel M, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry and fracture prediction in patients with spinal cord injuries and disorders. Osteoporos Int. 2017;28(3):925-934. doi:10.1007/s00198-016-3841-y

Acevedo C, Stadelmann VA, Pioletti DP, et al. Fatigue as the missing link between bone fragility and fracture. Nat Biomed Eng. 2018;2(2), 62–71.

Adachi JD, Berger C, Barron R, et al. Predictors of imminent non-vertebral fracture in elderly women with osteoporosis, low bone mass, or a history of fracture, based on data from the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Arch Osteoporos. 2019;14(1), 53. https://doi.org/10.1007/s11657-019-0598-x

Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2009;20(2):239-244. doi:10.1007/s00198-008-0650-y

Adami S, Bianchi G, Brandi ML, et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: Project rationale and description. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(4), 561–570.

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. SIOMMMS [Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. Reumatismo. 2011;63(3):129-147. doi:10.4081/reumatismo.2011.129

Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. Int J Mol Sci. 2019a;20(23):5867. doi:10.3390/ijms20235867

Adami G, Rahn EJ, Saag KG. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: From Clinical Trials to Clinical Practice. Ther Adv Musculoskelet. 2019b;11. doi:10.1177/1759720X19876468

Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Update. Curr Opin Rheumatol. 2019c;31,388–393. doi:10.1097/BOR.0000000000000608

Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. Osteoporos Int. 2019d;30(6):1145-1156. doi:10.1007/s00198-019-04906-x

Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis.Curr Rheumatol Rep. 2019e;21(7):34. doi:10.1007/s11926-019-0836-7

Adami G, Rossini M, Fassio A, et al. Comments on Kanis et al.: Algorithm for the management of patients at low, high, and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020a;31(5):1015. doi:10.1007/s00198-020-05302-6

Adami G, Giollo A, Rossini M, et al. Different fracture risk profile in patients treated with anti-osteoporotic drugs in real-life. Reumatismo. 2020b;72(2):71-74. doi: 10.4081/reumatismo.2020.1267.

Adami G, Arioli G, Bianchi G, et al. Radiofrequency echographic multi spectrometry for the prediction of incident fragility fractures: A 5-year follow-up study. Bone. 2020c;134:115297. doi: 10.1016/j.bone.2020.115297.

Adami G, Gatti D, Rossini M, et al. Risk of fragility fractures in obesity and diabetes: a retrospective analysis on a nation-wide cohort [published online ahead of print].Osteoporos Int. 2020d. doi:10.1007/s00198-020-05519-5

Adami G, Fassio A, Giollo A, et al. SAT0452 Different profile of risk of fracture in patients treated with anti-osteoporotic drugs in Italy using a new algorithm. Ann Rheum Dis. 2020e;79:1183.

Adams JE, Lenchik L, Roux C, et al. Vertebral fracture initiative Part II radiological assessment of vertebral fracture. International Osteoporosis Foundation (IOF). 2006.

Adams J, Clark EM, Clunie G. Clinical guidance for the effective identification of vertebral fractures. National Osteoporosis Society: National Osteoporosis Society. 2017.

Adams J, Wilson N, Hurkmans E, et al. 2019 EULAR points to consider for non-physician health professionals to prevent and manage fragility fractures in adults 50 years or older [published online ahead of print]. Ann Rheum Dis. 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2020-216931

Adunsky A, Arad M, Levi R, et al. Five-year experience with the 'Sheba' model of comprehensive orthogeriatric care for elderly hip fracture patients. Disabil Rehabil 2005; 27:1123-1127.

Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, et al. Bone loss and bone size after menopause. N Engl J Med. 2003;349(4):327-34. doi: 10.1056/NEJMoa022464. PMID: 12878739.

Ahmed LA, Center JR, Bjørnerem A, et al. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromsø study. J Bone Miner Res. 2013;28(10):2214-2221. doi:10.1002/jbmr.1952

Aithal S, Sequeira R, Edwards C, et al. Fragility Fractures and Parkinsonism: Relationship of Fractures with Demography, Severity and Predictors of Adverse Outcomes. Geriatrics (Basel). 2017;2(2):17. doi:10.3390/geriatrics2020017

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. 2013;24(8):2135-2152. doi:10.1007/s00198-013-2348-z

Akhigbe T, Chin AS, Svircev JN, et al. A retrospective review of lower extremity fracture care in patients with spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2015;38(1):2-9. doi:10.1179/2045772313Y.0000000156

Akyea RK, McKeever TM, Gibson J, et al. Predicting fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a UK-based population-based cohort study. BMJ Open. 2019;9(4):e024951. doi:10.1136/bmjopen-2018-024951

Alami S, Hervouet L, Poiraudeau S, et al. Barriers to Effective Postmenopausal Osteoporosis Treatment: A Qualitative Study of Patients' and Practitioners' Views. PLoS One. 2016;11(6):e0158365. doi: 10.1371/journal.pone.0158365.

Albaum JM, Youn S, Levesque LE, et al. Osteoporosis management among chronic glucocorticoid users: a systematic review. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2014;21(3):e486-e504.

Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2000;58(1):396-399. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00178.x

Alibhai SM, Duong-Hua M, Cheung AM, et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a matched cohort study of 19,079 men. J Urol. 2010;184(3):918-923. doi:10.1016/j.juro.2010.04.068

Allanore Y, Avouac J, Wipff J, et al. New therapeutic strategies in the management of systemic sclerosis. Expert Opin Pharmacother. 2007;8(5):607-615. doi:10.1517/14656566.8.5.607

Almehed K, Hetényi S, Ohlsson C, et al. Prevalence and risk factors of vertebral compression fractures in female SLE patients. Arthritis Res Ther. 2010;12(4):R153. doi:10.1186/ar3104

Alvarez JA, Law J, Coakley KE, et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. 2012;96(3):672-679. doi:10.3945/ajcn.112.040642

Alvaro R, D'Agostino F, Cittadini N, et al. Can Educational Interventions Improve Osteoporotic Women's Adherence to Treatment? A Literature Review. Orthop Nurs. 2015a;34(6):340-355. doi:10.1097/NOR.0000000000000192

Alvaro R, Pennini A, Zannetti EB, et al. Bone care nurses and the evolution of the nurse's educational function: the Guardian Angel(®) research project. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015b;12(1):43-46. doi:10.11138/ccmbm/2015.12.1.043

Aly A, Onukwugha E, Woods C, et al. Measurement of skeletal related events in SEER-Medicare: a comparison of claims-based methods. BMC Med Res Methodol. 2015;15:65. doi:10.1186/s12874-015-0047-5

Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. Osteoporos Int. 2016;27(5):1709-1718. doi:10.1007/s00198-015-3455-9

Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, et al. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study. Arch Osteoporos. 2018;13(1):30. doi:10.1007/s11657-018-0424-x

Amouzougan A, Lafaie L, Marotte H, Dẻnariẻ D, Collet P, Pallot-Prades B, Thomas T. High prevalence of dementia in women with osteoporosis. Joint Bone Spine. 2017 Oct;84(5):611-614. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.08.002. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27697401.

Andersen PE Jr, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. Clin Genet. 1989;36(4):250-5. doi: 10.1111/j.1399-0004.1989.tb03198.x.

Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. Bone. 2006;39(2):253-259. doi:10.1016/j.bone.2006.02.005

Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis. Eur J Endocrinol. 2007;156(4):431-437. doi:10.1530/EJE-06-0591

Antoniadou E, Kouzelis A, Diamantakis G, et al. Characteristics and diagnostic workup of the patient at risk to sustain fragility fracture. Injury. 2017;48 Suppl 7:S17-S23. doi:10.1016/j.injury.2017.08.033

Arai T, Tanaka R, Kaburaki T. Ocular Inflammation Associated with Polymyalgia Rheumatica without Concomitant Giant-Cell Arteritis: A Report of Three Cases. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(5):779-782. doi: 10.1080/09273948.2017.1278776.

Arboleya L, Díaz-Curiel M, Del Río L, et al. Prevalence of vertebral fracture in postmenopausal women with lumbar osteopenia using MorphoXpress® (OSTEOXPRESS Study). Aging Clin Exp Res. 2010;22(5-6):419-426. doi:10.1007/BF03337737

Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol. 2008;9(1):45-53. doi:10.1016/S1470-2045(07)70385-6

Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1888-1896. doi:10.1210/jc.2004-1629

Arnold J, Mytton J, Evison F, et al. Fractures in Kidney Transplant Recipients: A Comparative Study Between England and New York State. Exp Clin Transplant. 2018;16(4):410-418. doi:10.6002/ect.2017.0016

Assessorato Politiche per la Salute Regione Emilia-Romagna (2013). DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER L'ORGANIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA INTEGRATA AL PAZIENTE ANZIANO CON FRATTURA DI FEMORE

Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. PLoS One. 2013;8(6):e66991. doi:10.1371/journal.pone.0066991

Avery NC, Bailey AJ. Enzymic and non-enzymic cross-linking mechanisms in relation to turnover of collagen: Relevance to aging and exercise. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. 2005;15(4), 231–240. doi:10.1111/j.1600-0838.2005.00464.x

Avouac J, Koumakis E, Toth E, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(12):1871-1878. doi:10.1002/acr.21761

Babayev R, Nickolas TL. Bone Disorders in Chronic Kidney Disease: An Update in Diagnosis and Management. Semin Dial. 2015;28(6):645-653. doi:10.1111/sdi.12423

Baccaro LF, Boin IF, Pedro AO, et al. Decrease in bone mass in women after liver transplantation: associated factors. Transplant Proc. 2011;43(4):1351-1356. doi:10.1016/j.transproceed.2011.02.027

Bahlas S, Ramos-Remus C, Davis P. Clinical outcome of 149 patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. J Rheumatol. 1998;25(1):99-104.

Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):965-973. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209233

Baim S, Leslie WD. Assessment of fracture risk. Curr Osteoporos Rep. 2012;10(1), 28–41. https://doi.org/10.1007/s11914-011-0093-9

Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. Osteoporos Int. 2016;27(11):3239-3249. doi:10.1007/s00198-016-3646-z

Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients With Selected Conditions. J Bone Miner Res. 2018;33(10):1881-1888. doi:10.1002/jbmr.3523

Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. Osteoporos Int. 2019;30(1):79-92. doi:10.1007/s00198-018-4732-1

Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. JAMA. 2002;288(23):3014-3018. doi:10.1001/jama.288.23.3014

Banefelt J, Åkesson KE, Spångéus A, et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. Osteoporos Int. 2019;30(3):601-609. doi:10.1007/s00198-019-04852-8

Barlev A, Song X, Ivanov B, Setty V, Chung K. Payer costs for inpatient treatment of pathologic fracture, surgery to bone, and spinal cord compression among patients with multiple myeloma or bone metastasis secondary to prostate or breast cancer. J Manag Care Pharm. 2010;16(9):693-702. doi:10.18553/jmcp.2010.16.9.693

Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33(5):1165-1185. doi:10.1183/09031936.00128008

Baroni M, Serra R, Boccardi V, et al. The orthogeriatric comanagement improves clinical outcomes of hip fracture in older adults. Osteoporos Int. 2019;30(4):907-916. doi:10.1007/s00198-019-04858-2

Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. Spine (Phila Pa 1976). 2000;25(8):923-928. doi:10.1097/00007632-200004150-00005

Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, Miller PD, Chen YT, Markson LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). Osteoporos Int. 2008;19(5):607-613. doi:10.1007/s00198-007-0508-8

Barrett-Connor E, Nielson CM, Orwoll E, et al. Epidemiology of rib fractures in older men: Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) prospective cohort study. BMJ (Clinical Research Ed.). 2010;340:c1069. doi: 10.1136/bmj.c1069

Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1623-1630. doi:10.1210/jc.2019-00192

Bartalena T, Rinaldi MF, Modolon C, et al. Incidental vertebral compression fractures in imaging studies: Lessons not learned by radiologists. World J Radiol. 2010;2(10):399-404. doi:10.4329/wjr.v2.i10.399

Bartlett EE. Physicians' cognitive errors and their liability consequences. J Healthc Risk Manag. 1998;18(4):62-69. doi:10.1002/jhrm.5600180407

Basha B, Rao DS, Han ZH, et al. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. Am J Med. 2000;108(4):296-300. doi:10.1016/s0002-9343(99)00460-x

Basilici Zannetti E, D'Agostino F, Cittadini N, Feola M, Pennini A, Rao C, Vellone E, Tarantino U, Alvaro R. Effect of tailored educational intervention to improve self-care maintenance and quality of life in postmenopausal osteoporotic women after a fragility fracture: the Guardian Angel® study. Ig Sanita Pubbl. 2017 Jan-Feb;73(1):65-76. PMID: 28428645.

Bazelier MT, van Staa T, Uitdehaag BM, et al. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. J Bone Miner Res. 2011;26(9):2271-2279. doi:10.1002/jbmr.418

Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2012;79(9):922-928. doi:10.1212/WNL.0b013e318266faae

Beaudoin C, Jean S, Moore L, et al. Number, Location, and Time Since Prior Fracture as Predictors of Future Fracture in the Elderly From the General Population. J Bone Miner Res. 2018;33(11):1956-1966. doi:10.1002/jbmr.3526

Beaudoin C, Moore L, Gagné M, et al. Performance of predictive tools to identify individuals at risk of non-traumatic fracture: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2019;30(4), 721–740. doi: 10.1007/s00198-019-04919-6

Bell KL, Loveridge N, Power J, et al. Regional differences in cortical porosity in the fractured femoral neck. Bone. 1999;24(1):57-64. doi:10.1016/s8756-3282(98)00143-4

Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. Bone. 2013;54(2):250-7. doi: 10.1016/j.bone.2012.09.016. PMID: 23017659; PMCID: PMC3552098.

Bergström I, Gustafsson H, Sjöberg K, et al. Changes in bone mineral density differ between gonadotrophin-releasing hormone analogue- and surgically castrated men with prostate cancer: a prospective, controlled, parallel-group study. Scand J Urol Nephrol 2004; 38: 148–152.

Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. J Urol. 2002;167(6):2361-2367.

Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(17):1784-1792. doi:10.1056/NEJMoa050518

Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT, et al. Second hip fracture in older men and women: The Framingham Study. Arch Intern Med. 2007;167(18):1971–1976. doi: 10.1001/archinte.167.18.1971

Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. Bull World Health Organ. 2016;94(12):925-930. doi:10.2471/BLT.15.164418

Bethel M, Weaver FM, Bailey L, et al. Risk factors for osteoporotic fractures in persons with spinal cord injuries and disorders. Osteoporos Int. 2016;27(10):3011-3021. doi:10.1007/s00198-016-3627-2

Beydoun HA, Beydoun MA, Mishra NK, et al. Comorbid Parkinson's disease, falls and fractures in the 2010 National Emergency Department Sample. Parkinsonism Relat Disord. 2017;35:30-35. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.11.005

Bhattacharya RK, Dubinsky RM, Lai SM, et al. Is there an increased risk of hip fracture in Parkinson's disease? A nationwide inpatient sample. Mov Disord. 2012;27(11):1440-1443. doi:10.1002/mds.25073

Bischoff-Ferrari HA. Should vitamin D administration for fracture prevention be continued? : A discussion of recent meta-analysis findings. Sollte die Frakturprävention mit Vitamin D fortgesetzt werden? : Eine Betrachtung aktueller Metaanalysen. Z Gerontol Geriatr. 2019;52(5):428-432. doi:10.1007/s00391-019-01573-9

Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res. 1999;14(5):821-828. doi:10.1359/jbmr.1999.14.5.821

Black DM, Cooper C. Epidemiology of fractures and assessment of fracture risk. Clinics in Laboratory Medicine. 2000;20(3), 439–453.

Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA. 2009;301(5):513-521. doi:10.1001/jama.2009.50

Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, et al. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. J Neurol. 2001;248(11):950-958. doi:10.1007/s004150170047

Boivin G, Meunier PJ. Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. Connect Tissue Res. 2002;43(2–3):535–537. doi:10.1080/03008200290000934

Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(11):847-858. doi:10.1016/S2213-8587(18)30265-1

Bolzetta F, Stubbs B, Noale M, et al. Low-dose vitamin D supplementation and incident frailty in older people: An eight year longitudinal study. Exp Gerontol. 2018;101:1-6. doi:10.1016/j.exger.2017.11.007

Bonaccorsi G, Fila E, Cervellati C, et al. Assessment of Fracture Risk in A Population of Postmenopausal Italian Women: A Comparison of Two Different Tools. Calcif Tissue Int. 2015;97(1):50-57. doi:10.1007/s00223-015-0009-2

Bonaccorsi G, Messina C, Cervellati C, et al. Fracture risk assessment in postmenopausal women with diabetes: Comparison between DeFRA and FRAX tools. Gynecol Endocrinol. 2018;34(5):404–408. doi: 10.1080/09513590.2017.1407308

Bonafede M, Espindle D, Bower AG. The direct and indirect costs of long bone fractures in a working age US population. J Med Econ. 2013;16(1):169-178. doi:10.3111/13696998.2012.737391

Bonafede M, Shi N, Barron R, et al. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. Arch Osteoporos. 2016;11(1):26. doi: 10.1007/s11657-016-0280-5

Bonnick SL. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: a vital tool or regression toward mediocrity? J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(10):3493-5. doi: 10.1210/jcem.85.10.6960. PMID: 11061488.

Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. Calcif Tissue Int. 2006; 78: 257–70. doi:10.1007/s00223-005-0009-8

Borba VZ, Matos PG, da Silva Viana PR, et al. High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. Lupus. 2005;14(7):529-533. doi:10.1191/0961203305lu2154oa

Borges JL, Maia JL, Silva RF, et al. Diagnosing vertebral fractures: missed opportunities. Rev Bras Reumatol. 2015;55(5):464-467. doi:10.1016/j.rbr.2014.12.008

Borggrefe J, Giravent S, Campbell G, et al. Association of osteolytic lesions, bone mineral loss and trabecular sclerosis with prevalent vertebral fractures in patients with multiple myeloma. Eur J Radiol. 2015;84(11):2269-2274. doi:10.1016/j.ejrad.2015.07.024

Borgström F, Lekander I, Ivergård M, et al. The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS)—Quality of life during the first 4 months after fracture. Osteoporos Int. 2013;24(3), 811–823. doi: 10.1007/s00198-012-2240-2

Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. Arch Osteoporos. 2020;15(1):59. doi:10.1007/s11657-020-0706-y

Bottai V, Giannotti S, Raffaetà G, et al. Underdiagnosis of osteoporotic vertebral fractures in patients with fragility fractures: retrospective analysis of over 300 patients. Clin Cases Miner Bone Metab. 2016;13(2):119-122. doi:10.11138/ccmbm/2016.13.2.119

Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Endocr Rev. 2019;40(4):1109-1151. doi:10.1210/er.2018-00126

Boulton-Jones JR, Fenn RM, West J, et al. Fracture risk of women with primary biliary cirrhosis: no increase compared with general population controls. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(5):551-557. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02089.x

Bouvard B, Hoppé E, Soulié P, et al. High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. Ann Oncol. 2012;23(5):1151-1156. doi:10.1093/annonc/mdr356

Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19(6):897-911. doi:10.1016/j.berh.2005.07.004

Bowman L, Loucks AB. In Vivo Assessment of Cortical Bone Fragility. Curr Osteoporos Rep. 2020;18(1):13-22. doi:10.1007/s11914-020-00558-7

Boyce RW, Niu QT, Ominsky MS. Kinetic reconstruction reveals time-dependent effects of romosozumab on bone formation and osteoblast function in vertebral cancellous and cortical bone in cynomolgus monkeys. Bone. 2017;101:77-87. doi: 10.1016/j.bone.2017.04.005. PMID: 28428078.

Bozkurt HH, Atik OŞ, Tokgöz MA. Can distal radius or vertebra fractures due to low-energy trauma be a harbinger of a hip fracture?. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2018;29(2):100-103. doi:10.5606/ehc.2018.004

Braga Júnior JW, Neves RM, Pinheiro MM, et al. Prevalence of low trauma fractures in long-term kidney transplant patients with preserved renal function. Braz J Med Biol Res. 2006;39(1):137-147. doi:10.1590/s0100-879x2006000100016

Brandi ML, Guglielmi G, Masala S, et al. Appropriatezza diagnostica e terapeutica nella prevenzione delle fratture da fragilità da osteoporosi. Quaderni della Salute. 2010.

Brandi ML, Minisola S. Calcidiol [25(OH)D3]: from diagnostic marker to therapeutical agent. Curr Med Res Opin. 2013;29(11):1565-1572. doi:10.1185/03007995.2013.838549

Brennan RM, Wactawski-Wende J, Crespo CJ, et al. Factors associated with treatment initiation after osteoporosis screening. Am J Epidemiol. 2004;160(5):475-483. doi:10.1093/aje/kwh245

Briot K, Geusens P, Em Bultink I, et al. Inflammatory diseases and bone fragility. Osteoporos Int. 2017;28(12):3301-3314. doi:10.1007/s00198-017-4189-7

British Orthopaedic Association. The care of patients with fragility fractures, 2007. Disponibile a: http://www.fractures.com/pdf/BOA-BGS-Blue-Book.pdf.

Bruyère O, Bergmann P, Cavalier E, et al. Skeletal health in breast cancer survivors. Maturitas. 2017;105:78-82. doi:10.1016/j.maturitas.2017.08.008

Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis [published correction appears in Arthritis Rheumatol. 2017 Nov;69(11):2246]. Arthritis Rheumatol. 2017;69(8):1521-1537. doi:10.1002/art.40137

Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005;52(7):2044-2050. doi:10.1002/art.21110

Bultink IE, Lems WF. Systemic lupus erythematosus and fractures. RMD Open. 2015;1(Suppl 1):e000069. doi:10.1136/rmdopen-2015-000069

Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(4):426-432. doi:10.1097/BOR.0000000000000290

Bultink IEM. Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus. Calcif Tissue Int. 2018;102(5):575-591. doi:10.1007/s00223-017-0322-z

Burke EA, McCallion P, Carroll R, Walsh JB, McCarron M. An exploration of the bone health of older adults with an intellectual disability in Ireland. J Intellect Disabil Res. 2017 Feb;61(2):99-114. doi: 10.1111/jir.12273. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27097825.

Burke É, Carroll R, O'Dwyer M, Walsh JB, McCallion P, McCarron M. Quantitative examination of the bone health status of older adults with intellectual and developmental disability in Ireland: a cross-sectional nationwide study. BMJ Open. 2019 Apr 15;9(4):e026939. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026939. PMID: 30992292; PMCID: PMC6500341.

Burr DB, Forwood MR, Fyhrie DP, et al. Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures. J Bone Miner Res. 1997;12(1):6-15. doi:10.1359/jbmr.1997.12.1.6

Bylow K, Dale W, Mustian K, et al. Falls and physical performance deficits in older patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. Urology. 2008;72(2):422-427. doi:10.1016/j.urology.2008.03.032

Bynum JPW, Bell JE, Cantu RV, et al. Second fractures among older adults in the year following hip, shoulder, or wrist fracture. Osteoporos Int. 2016 Jul;27(7):2207-2215. doi: 10.1007/s00198-016-3542-6.

Bystrytska M, Povoroznyuk V, Grygorieva N, et al. Bone Mineral Density and Risk of Osteoporotic Fractures in Women with Parkinson's Disease. J Osteoporos. 2020;5027973. doi:10.1155/2020/5027973

Caffetti C, Bogliolo L, Giuffrè G, et al. Multidisciplinary model for hospital-territory integrated management of patient with bone fragility: primary and secondary prevention of fractures according to severity and complexity. Reumatismo. 2020;72(2):75-85. doi:10.4081/reumatismo.2020.1271

Calabrese VP. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology. 2007;69(2):223-224. doi:10.1212/01.wnl.0000271777.50910.73

Cano A, Chedraui P, Goulis DG, et al. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. Maturitas. 2018;107:7-12. doi:10.1016/j.maturitas.2017.10.004

Capdevila-Reniu A, Navarro-López M, López-Soto A. Osteoporotic vertebral fractures: A diagnostic challenge in the 21ST century [published online ahead of print, 2019 Dec 3]. Fracturas vertebrales osteoporóticas: un reto diagnóstico en el siglo XXI [published online ahead of print, 2019 Dec 3]. Rev Clin Esp. 2019;S0014-2565(19)30240-1. doi:10.1016/j.rce.2019.09.006

Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. Clin Rheumatol. 2010;29(12):1419-1425. doi:10.1007/s10067-010-1478-3

Caramori G, Ruggeri P, Arpinelli F, et al. Long-term use of inhaled glucocorticoids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease and risk of bone fractures: a narrative review of the literature. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:1085-1097. doi: 10.2147/COPD.S190215.

Carbone L, Tylavsky F, Wan J, et al. Bone mineral density in scleroderma. Rheumatology (Oxford). 1999;38(4):371-372. doi:10.1093/rheumatology/38.4.371

Carbone LD, Chin AS, Burns SP, et al. Mortality after lower extremity fractures in men with spinal cord injury. J Bone Miner Res. 2014;29(2):432-439. doi:10.1002/jbmr.2050

Carpenter MG, Allum JH, Honegger F, et al. Postural abnormalities to multidirectional stance perturbations in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(9):1245-1254. doi:10.1136/jnnp.2003.021147

Carpintero P, Berral FJ, Baena P, et al. Delayed diagnosis of fatigue fractures in the elderly. The Am J Sports Med. 1997;25(5):659–662. doi: 10.1177/036354659702500512

Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(2):382-395. doi:10.1210/jcem.83.2.4594

Carter JD, Patel S, Sultan FL, et al. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2008;102(8):1165-1172. doi:10.1016/j.rmed.2008.03.003

Casentini C, Chiaramonti G, Amedei A, et al. The bone care nurse project. Clin Cases Miner Bone Metab. 2011;8(1):63-5.

Casez P, Uebelhart B, Gaspoz JM, et al. Targeted education improves the very low recognition of vertebral fractures and osteoporosis management by general internists. Osteoporos Int. 2006;17(7):965-970. doi:10.1007/s00198-005-0064-z

Catapano M, Albano D, Pozzi G, et al. Differences between orthopaedic evaluation and radiological reports of conventional radiographs in patients with minor trauma admitted to the emergency department. Injury. 2017;48(11):2451-2456. doi:10.1016/j.injury.2017.08.054

Cattaneo D, De Nuzzo C, Fascia T, et al. Risks of falls in subjects with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83(6):864-867. doi:10.1053/apmr.2002.32825

Celi M, Alvaro R, Rao C, et al. Knowledge of osteoporosis and its application in nursing professional. Paper presented at the 2nd FFN Global Congress, Berlin, Germany. 2013

Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, et al. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. JAMA. 2007;297(4):387-394. doi:10.1001/jama.297.4.387

Cerocchi I, Ghera S, Gasbarra E, et al. The clinical significance of wrist fracture in osteoporosis. Aging Clin Exp Res. 2013;25 Suppl 1:S81-S82. doi:10.1007/s40520-013-0083-0

Cervinka T, Lynch CL, Giangregorio L, et al. Agreement between fragility fracture risk assessment algorithms as applied to adults with chronic spinal cord injury. Spinal Cord. 2017;55(11):985-993. doi:10.1038/sc.2017.65

Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, et al. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. Endocr Pract. 2008;14(1):10-17. doi:10.4158/EP.14.1.10

Chang CC, Lin PH, Chang YT, et al. The Impact of Admission Diagnosis on Recurrent or Frequent Hospitalizations in 3 Dementia Subtypes: A Hospital-Based Cohort in Taiwan with 4 Years Longitudinal Follow-Ups. Medicine (Baltimore). 2015;94(46):e2091. doi:10.1097/MD.0000000000002091

Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):1102-1107. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210711

Chatzigeorgiou C, Mackie SL. Comorbidity in polymyalgia rheumatica. Reumatismo. 2018;70(1):35-43. doi:10.4081/reumatismo.2018.1039

Chen JS, Cameron, ID, Simpson JM, et al. Low-trauma fractures indicate increased risk of hip fracture in frail older people. J Bone Miner Res. 2011;26(2):428–433. doi: 10.1002/jbmr.216

Chen YY, Cheng PY, Wu SL, et al. Parkinson's disease and risk of hip fracture: an 8-year follow-up study in Taiwan. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(5):506-509. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.01.014

Chen B, Cheng G, Wang H, et al. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(45):e5262. doi:10.1097/MD.0000000000005262

Chen YH, Lo RY. Alzheimer's disease and osteoporosis. Ci Ji Yi Xue Za Zhi. 2017a;29(3):138-142. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_54_17

Chen FP, Shyu YC, Fu TS, et al. Secular trends in incidence and recurrence rates of hip fracture: a nationwide population-based study. Osteoporos Int. 2017b Mar;28(3):811-818. doi: 10.1007/s00198-016-3820-3.

Chen H, Lips P, Vervloet MG, et al. Association of renal function with bone mineral density and fracture risk in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. Osteoporos Int. 2018;29(9):2129-2138. doi:10.1007/s00198-018-4592-8

Chen J, Lei L, Pan J, et al. A meta-analysis of fracture risk and bone mineral density in patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2020;39(4):1181-1189. doi:10.1007/s10067-019-04847-0

Cheng KY, Lin WC, Chang WN, et al. Factors associated with fall-related fractures in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(1):88-92. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.09.024

Cheng TT, Lai HM, Yu SF, et al. The impact of low-dose glucocorticoids on disease activity, bone mineral density, fragility fractures, and 10-year probability of fractures in patients with rheumatoid arthritis. J Investig Med. 2018;66(6):1004-1007. doi:10.1136/jim-2018-000723

Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). Endocrine. 2015;50(1):12-26. doi:10.1007/s12020-015-0606-x

Cittadinanzattiva. XXI Rapporto PIT salute 2018. Tra attese e costi, il futuro della salute in gioco. Disponibile a: https://www.cittadinanzattiva.it/files/primo_piano/salute/rapporto-pit-xxi-sintesi.pdf

Cittadinanzattiva. (2019). Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la gestione della persona con frattura da fragilità. Disponibile a: https://www.cittadinanzattiva.it/files/comunicati/salute/PDTA_FRAGILITA_OSSEA_ DEFINITIVO_compressed.pdf

Cittadini N, Pennini A, Basilici Zanetti E, et al. Il progetto di ricerca Guardian Angel: risultati preliminari. 2016

Cizza G, Primma S, Coyle M, et al. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. Horm Metab Res. 2010;42(7):467-482. doi:10.1055/s-0030-1252020

Clark P, Denova-Gutiérrez E, Zerbini C, et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. Osteoporos Int. 2018;29(3):707-715. doi:10.1007/s00198-017-4341-4

Clarke BL, Shoback DM. A bridge too far? Attempting to bridge the treatment gap in osteoporosis. Endocrine. 2020;69(2):241-243. doi:10.1007/s12020-020-02346-w

Climent M, Pera M, Aymar I, et al. Bone health in long-term gastric cancer survivors: A prospective study of high-dose vitamin D supplementation using an easy administration scheme. J Bone Miner Metab. 2018;36(4):462-469. doi:10.1007/s00774-017-0856-1

Clines GA, Choksi P, Van Poznak C. Adjuvant Endocrine Therapy and Bone Health in Breast Cancer. Curr Osteoporos Rep. 2015;13(5):263-273. doi:10.1007/s11914-015-0277-9

Clinton J, Franta A, Polissar NL, et al. Proximal humeral fracture as a risk factor for subsequent hip fractures. J Bone Joint Surg Am. 2009;91(3):503-11. doi: 10.2106/JBJS.G.01529

Cogan L, Martin AJ, Kelly LA, et al. An audit of hip fracture services in the Mater Hospital Dublin 2001 compared with 2006. Ir J Med Sci. 2010;179(1):51-55. doi:10.1007/s11845-009-0377-6

Cole RP, Palushock S, Haboubi A. Osteoporosis management: physicians' recommendations and womens' compliance following osteoporosis testing. Women Health. 1999;29(1):101-115. doi:10.1300/J013v29n01_08

Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. Oncologist. 2004;9 Suppl 4:14-27. doi:10.1634/theoncologist.9-90004-14

Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii124-iii137. doi:10.1093/annonc/mdu103

Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. Osteoporos Int. 2003;14(11):879-883. doi:10.1007/s00198-003-1460-x

Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi. (2017). Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità. Disponibile a: Http://www.simferweb.net/varie_sito_simfer_allegati/varie/lineeGuida/Linee_Guida_sulla_gestione

_dell_Osteoporosi_e_delle_Fratture_da_fragilita/Linee_Guida_sulla_gestione_dell_Osteoporosi_e_delle_Fratture_da_fragilita.pdf.

Compston J. Bone quality: What is it and how is it measured? Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia; 2006;50(4), 579–585. doi: 10.1590/s0004-27302006000400003

Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Maturitas. 2009;62(2):105-108. doi:10.1016/j.maturitas.2008.11.022

Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017;12(1):43. doi:10.1007/s11657-017-0324-5

Conley RB, Adib G, Adler RA, et al. Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition. J Orthop Trauma. 2020;34(4):e125-e141. doi:10.1097/BOT.0000000000001743

Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993;94(6):646-650. doi:10.1016/0002-9343(93)90218-e

Cooksey R, Brophy S, Husain MJ, et al. The information needs of people living with ankylosing spondylitis: a questionnaire survey. BMC Musculoskelet Disord 2012;13:243.

Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res. 1992a;7(2):221-227. doi:10.1002/jbmr.5650070214

Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int. 1992b;2(6):285-289. doi:10.1007/BF01623184

Cooper C, Carbone L, Michet CJ, et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. J Rheumatol. 1994;21(10):1877-1882.

Corrao S, Pistone G, Scaglione R, et al. Fast recovery with etanercept in patients affected by polymyalgia rheumatica and decompensated diabetes: a case-series study. Clin Rheumatol. 2009;28(1):89-92. doi:10.1007/s10067-008-1026-6

Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. PMID: 27641143.

Cosman F, Nicpon K, Nieves JW. Results of a fracture liaison service on hip fracture patients in an open healthcare system. Aging Clin Exp Res. 2017;29(2):331-334. doi:10.1007/s40520-016-0545-2

Cramarossa G, Urowitz MB, Su J, et al. Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2017;26(4):365-372. doi:10.1177/0961203316664597

Crandall CJ, Hovey KM, Cauley JA, et al. Wrist Fracture and Risk of Subsequent Fracture: Findings from the Women's Health Initiative Study. J Bone Miner Res. 2015;30(11):2086–2095. doi: 10.1002/jbmr.2559

Crichlow RJ, Andres PL, Morrison SM, et al. Depression in orthopaedic trauma patients. Prevalence and severity. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(9):1927-1933. doi:10.2106/JBJS.D.02604

Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet (London, England). 2002;359(9319):1761–1767. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08657-9

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493.

Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, et al. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2017;32(1):3-10. doi:10.1002/jbmr.3039

Cummings SR, Eastell R. Stop (mis)classifying fractures as high- or low-trauma or as fragility fractures. Osteoporos Int. 2020;31(6):1023-1024. doi:10.1007/s00198-020-05325-z

Currey JD. The effect of porosity and mineral content on the Young's modulus of elasticity of compact bone. J Biomech. 1988;21(2):131-139. doi:10.1016/0021-9290(88)90006-1

Currey JD. Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. Osteoporos Int. 2003;14 Suppl 5:S29-S36. doi:10.1007/s00198-003-1470-8

Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, et al. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. Bone. 2017;104:29-38. doi:10.1016/j.bone.2017.01.024

Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, et al. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. Int J Orthop Trauma Nurs. 2017b;26:7–17. doi: 10.1016/j.ijotn.2017.04.004

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. 2010;11(12):1135-1141. doi:10.1016/S1470-2045(10)70257-6

Damasiewicz MJ, Ebeling PR. Management of mineral and bone disorders in renal transplant recipients. Nephrology (Carlton). 2017;22 Suppl 2:65-69. doi:10.1111/nep.13028

Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol. 2000;163:181–186.

Dang DY, Zetumer S, Zhang AL. Recurrent Fragility Fractures: A Cross-sectional Analysis. J Am Acad Orthop Surg. 2019;27(2):e85-e91. doi:10.5435/JAAOS-D-17-00103

Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(4):509-516. doi:10.1097/BOR.0b013e3283620777

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med. 1997;337(10):670-676. doi:10.1056/NEJM199709043371003

Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. Osteoporos Int. 2008;19(4):449-458. doi:10.1007/s00198-008-0559-5

de Bakker CMJ, Tseng WJ, Li Y, et al. Clinical Evaluation of Bone Strength and Fracture Risk. Curr Osteoporos Rep. 2017;15(1):32-42. doi:10.1007/s11914-017-0346-3

De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum. 2007;56(1):208-214. doi:10.1002/art.22294

Degboé Y, Eischen M, Nigon D, et al. Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. Bone. 2017;105:219-225. doi:10.1016/j.bone.2017.09.005

Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, et al. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk. Endocrine. 2019;64(2):367-377. doi:10.1007/s12020-018-1824-9

Degli Esposti L, Saragoni S, Perrone V, et al. Economic Burden of Osteoporotic Patients with Fracture: Effect of Treatment With or Without Calcium/Vitamin D Supplements. Nutr Diet Suppl. 2020;12:21–30. doi: 10.2147/NDS.S234911

De Laet C, Odén A, Johansson H, et al. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. Osteoporos Int. 2005;16(3):313-318. doi:10.1007/s00198-004-1689-z

Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2000;11 Suppl 6:S2-S17. doi:10.1007/s001980070002

Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. Bone. 2003;33(4):522-532. doi:10.1016/s8756-3282(03)00241-2

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. 2005;20(4):557-563. doi:10.1359/JBMR.041214

Deloumeau A, Moltó A, Roux C, et al. Determinants of short term fracture risk in patients with a recent history of low-trauma non-vertebral fracture. Bone. 2017;105:287-291. doi:10.1016/j.bone.2017.08.018

Dempster DW, Zhou H, Recker RR, et al. Remodeling- and Modeling-Based Bone Formation With Teriparatide Versus Denosumab: A Longitudinal Analysis From Baseline to 3 Months in the AVA Study. J Bone Miner Res. 2018;33(2):298-306. doi: 10.1002/jbmr.3309. PMID: 29024120.

Denis F, Davis S, Comfort T. Sacral fractures: an important problem. Retrospective analysis of 236 cases. Clin Orthop Relat Res. 1988;227:67-81.

DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, et al. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. Support Care Cancer. 2007;15(7):869-876. doi:10.1007/s00520-006-0203-x

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. 2006;17(1):8-19. doi:10.1007/s00198-005-2032-z

Dewan N, MacDermid JC, Grewal R, et al. Risk factors predicting subsequent falls and osteoporotic fractures at 4 years after distal radius fracture-a prospective cohort study. Arch Osteoporos. 2018;13(1):32. Published 2018 Mar 20. doi:10.1007/s11657-018-0445-5

Dey M, Bukhari M. Predictors of fracture risk in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2018;27(9):1547-1551. doi:10.1177/0961203318768886

Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, et al. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. Osteoporos Int. 2014;25(7):1969-1973. doi:10.1007/s00198-014-2704-7

Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401

Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, et al. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis. Clin Rheumatol. 1995;14(4):407-412. doi:10.1007/BF02207673

Diamond T, Campbell J, Bryant C, et al. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. Cancer. 1998;83(8):1561-1566.

Diamond T, Elder GJ. Is there a practical role for bone biopsy in chronic kidney disease?. Nephrology (Carlton). 2017;22 Suppl 2:22-26. doi:10.1111/nep.13017

Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, et al. Bone mineral density in hip-fracture patients with Parkinson's disease: a case-control study. Arch Phys Med Rehabil. 2006;87(11):1459-1462. doi:10.1016/j.apmr.2006.07.265

Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. Osteoporos Int. 2019;30(2):391-402. doi: 10.1007/s00198-018-4686-3.

Dolgos S, Hartmann A, Isaksen GA, et al. Osteoporosis is a prevalent finding in patients with solid organ failure awaiting transplantation - a population based study. Clin Transplant. 2010;24(5):E145-E152. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01231.x

Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377(9783):2127-2137. doi:10.1016/S0140-6736(11)60071-8

Dreimann M, Viezens L, Hoffmann M, et al. Retrospective feasibility analysis of modified posterior partial vertebrectomy with 360-degree decompression in destructive thoracic spondylodiscitis. Acta Neurochir (Wien). 2015;157(9):1611-1618. doi:10.1007/s00701-015-2507-4

Dreimann M, Hempfing A, Stangenberg M, et al. Posterior vertebral column resection with 360-degree osteosynthesis in osteoporotic kyphotic deformity and spinal cord compression. Neurosurg Rev. 2018;41(1):221-228. doi:10.1007/s10143-017-0840-1

Dreinhöfer KE, Mitchell PJ, Bégué T, et al. A global call to action to improve the care of people with fragility fractures. Injury. 2018;49(8):1393-1397. doi:10.1016/j.injury.2018.06.032

Dretakis KE, Dretakis EK, Papakitsou EF, et al. Possible predisposing factors for the second hip fracture. Calcif Tissue Int. 1998;62(4):366-369. doi:10.1007/s002239900446

Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. Osteoporos Int. 2005;16(12):1683-1690. doi:10.1007/s00198-005-1903-7

Ebeling PR, Adler RA, Jones G, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Therapeutics of Vitamin D. Eur J Endocrinol. 2018;179(5):R239-R259. doi:10.1530/EJE- 18-0151

Edwards BJ, Song J, Dunlop DD, et al. Functional decline after incident wrist fractures--Study of Osteoporotic Fractures: prospective cohort study. BMJ. 2010;341:c3324. doi:10.1136/bmj.c3324

Eicker SO, Cornelius JF, Steiger HJ, et al. 360-degree osteosynthesis via a posterolateral transpedicular approach in high-risk patients. Eur Spine J. 2012;21(6):1207-1213. doi:10.1007/s00586-012-2150-1

Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. J Bone Miner Res. 2012;27(10):2039-2046. doi:10.1002/jbmr.1698

Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Lajlev S, et al. Prevalence and Risk of Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. J Bone Miner Res. 2018;33(9):1657-1664. doi:10.1002/jbmr.3461

Elvey MH, Pugh H, Schaller G, et al. Failure in the application of fragility fracture prevention guidelines. Ann R Coll Surg Engl. 2014;96(5):381-5. doi: 10.1308/003588414X13946184901164

Espinosa JA, Nolan TW. Reducing errors made by emergency physicians in interpreting radiographs: longitudinal study. BMJ. 2000;320(7237):737-740. doi:10.1136/bmj.320.7237.737

Faez S, Lobo AM, Unizony SH, et al. Ocular inflammatory disease in patients with polymyalgia rheumatica: A case series and review of the literature. Clin Rheumatol. 2016;35:251-8.

Falchetti A, Amedei A, Masi L, et al. Fracture unit: a (possible) model of implementation in Italy. Clin Cases Miner Bone Metab. 2011;8(1):9-12.

Fan D, Liu L, Ding N, et al. Male sexual dysfunction and ankylosing spondylitis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol. 2015;42(2):252-257. doi:10.3899/jrheum.140416

Fassio A, Adami G, Rossini M, Giollo A, Caimmi C, Bixio R, Viapiana O, Milleri S, Gatti M, Gatti D. Pharmacokinetics of Oral Cholecalciferol in Healthy Subjects with Vitamin D Deficiency: A Randomized Open-Label Study. Nutrients. 2020 May 27;12(6):1553. doi: 10.3390/nu12061553. PMID: 32471106; PMCID: PMC7352201.

Fauny M, Bauer E, Albuisson E, et al. Vertebral Fracture Prevalence and Measurement of the Scanographic Bone Attenuation coefficient on CT-Scan in Patients with Systemic Sclerosis. Rheumatol. Int. 2018, 38, 1901–1910.

Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, et al. Reporting of vertebral fractures on spine X-rays. Osteoporos Int. 2005;16(12):1823-1826. doi:10.1007/s00198-005-1939-8

Félix J, Andreozzi V, Soares M, et al. Hospital resource utilization and treatment cost of skeletal-related events in patients with metastatic breast or prostate cancer: estimation for the Portuguese National Health System. Value Health. 2011;14(4):499-505. doi:10.1016/j.jval.2010.11.014

Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. Chest. 2009;136(6):1456-1465. doi:10.1378/chest.08-3016

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49(6):1374-1403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027

Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. Osteoporos Int. 2018;29(12):2585-2596. doi:10.1007/s00198-018-4650-2

Filardi S, Zebaze RM, Duan Y, et al. Femoral neck fragility in women has its structural and biomechanical basis established by periosteal modeling during growth and endocortical remodeling during aging. Osteoporos Int. 2004 Feb;15(2):103-7. doi: 10.1007/s00198-003-1539-4. Epub 2003 Nov 7. PMID: 14605802.

Finkelstein JA, Chapman JR, Mirza S. Occult vertebral fractures in ankylosing spondylitis. Spinal Cord. 1999;37(6):444-447. doi:10.1038/sj.sc.3100837

Finlayson ML, Peterson EW, Cho CC. Risk factors for falling among people aged 45 to 90 years with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 2006;87(9):1274-1287. doi:10.1016/j.apmr.2006.06.002

Finlayson J, De Amicis L, Gallacher S, Munro R, Crockett J, Godwin J, Feeney W, Skelton DA. Reasonable adjustments to provide equitable and inclusive assessment, screening and treatment of osteoporosis for adults with intellectual disabilities: A feasibility study. J Appl Res Intellect Disabil. 2019 Mar;32(2):300-312. doi: 10.1111/jar.12526. Epub 2018 Sep 2. PMID: 30175427.

Førli L, Mellbye OJ, Halse J, et al. Cytokines, bone turnover markers and weight change in candidates for lung transplantation. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(1):188-195. doi:10.1016/j.pupt.2007.02.002

Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Vaz M, et al. Changes in proximal femur bone properties following ovariectomy and their association with resistance to fracture. J Bone Miner Metab. 2012;30(3):281-292. doi:10.1007/s00774-011-0308-2

Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJ, et al. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. Sports Med. 2014;44(1):37-53. doi:10.1007/s40279-013-0100-7

Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2016;387(10028):1657-1671. doi:10.1016/S0140-6736(15)00728-X

Forsmo S, Langhammer A, Forsen L, et al. Forearm bone mineral density in an unselected population of 2,779 men and women--the HUNT Study, Norway. Osteoporos Int. 2005;16(5):562-567. doi:10.1007/s00198-004-1726-y

Francis RM, Peacock M, Aaron JE, et al. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption, and low bone formation. Bone. 1986;7(4):261-268. doi:10.1016/8756-3282(86)90205-x

Fraser LA, Liu K, Naylor KL, et al. Falls and fractures with atypical antipsychotic medication use: a population-based cohort study. JAMA Intern Med. 2015;175(3):450-452. doi:10.1001/jamainternmed.2014.6930

Frederiksen A, Abrahamsen B, Johansen PB, et al. Danish, national cross-sectional observational study on the prevalence of prior major osteoporotic fractures in adults presenting with hip fracture-limitations and scope for fracture liaison services in prevention of hip fracture. Osteoporos Int. 2018;29(1):109–114. doi: 10.1007/s00198-017-4247-1

Frediani B, Baldi F, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2004a;63(3):326-7. doi: 10.1136/ard.2003.011064.

Frediani B, Baldi F, Falsetti P, et al. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2004b;22(3):313-318.

Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2013;24(1):209-217. doi:10.1007/s00198-012-2068-9

Friedman AW. Important determinants of bone strength: beyond bone mineral density. J Clin Rheumatol. 2006;12(2):70-77. doi:10.1097/01.rhu.0000208612.33819.8c

Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology of fractures. Elsevier. 2019;213–221.

Furukawa M, Kiyohara C, Horiuchi T, et al. Prevalence and risk factors of vertebral fracture in female Japanese patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2013;23(4):765-773. doi:10.1007/s10165-012-0735-5

Fusaro M, Tripepi G, Noale M, et al. High prevalence of vertebral fractures assessed by quantitative morphometry in hemodialysis patients, strongly associated with vascular calcifications. Calcif Tissue Int. 2013;93(1):39-47. doi: 10.1007/s00223-013-9722-x.

Gaipov A, Cseprekal O, Potukuchi PK, et al. Association between malnutrition-inflammation score and risk of subsequent self-reported bone fractures in prevalent kidney transplant recipients. Osteoporos Int. 2019;30(3):611-620. doi:10.1007/s00198-018-4774-4

Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11. doi:10.1186/1750-1172-5-11

Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, et al. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. Clin Orthop Relat Res. 1980;(150):163-171.

Gallacher S, Alexander S, Beswetherick N, et al. Effective Secondary Prevention of Fragility Fractures: Clinical Standards for Fracture Liaison Services https://theros.org.uk/media/1eubz33w/ros-clinical-standards-for-fracture-liaison-services-august-2019.pdf

Gambichler T, Chrobok I, Hoxtermann S, et al. Significantly Decreased Serum 25-Hydroxyvitamin d Levels in a Large German Systemic Sclerosis Cohort. J Rheumatol. 2011;38:2492–2493.

Ganda K, Puech M, Chen JS, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2013;24(2):393-406. doi:10.1007/s00198-012-2090-y

Garciá-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Riebeling C, et al. Influence of prevalent vertebral fractures on the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus. Isr Med Assoc J. 2011;13(6):333-337.

García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, León-Vázquez ML, et al. Incidence of Vertebral Fractures in Women with Systemic Lupus Erythematosus After 8 Years of Follow-Up. Calcif Tissue Int. 2017;101(3):291-299. doi:10.1007/s00223-017-0286-z

Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Lancet. 2000;355(9207):898-899. doi:10.1016/s0140-6736(99)05463-x

Gatti D, Viapiana O, Idolazzi L, et al. The waning of teriparatide effect on bone formation markers in postmenopausal osteoporosis is associated with increasing serum levels of DKK1. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1555-9. doi: 10.1210/jc.2010-2552. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21367927.

Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. J Bone Miner Res. 2012;27(3):645-53. doi: 10.1002/jbmr.1476

Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993 Sep;8(9):1137-48. doi: 10.1002/jbmr.5650080915. PMID: 8237484.

Genant HK, Siris E, Crans GG, Desaiah D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. Bone. 2005;37(2):170-174. doi:10.1016/j.bone.2005.04.023

Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, et al. Effects of Romosozumab Compared With Teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. J Bone Miner Res. 2017;32(1):181-187. doi: 10.1002/jbmr.2932. PMID: 27487526.

Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19(4):335-339. doi:10.1097/BOR.0b013e328133f5b3

Geusens P, Bours SPG, Wyers CE, et al. Fracture liaison programs. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019a;33(2):278-289. doi:10.1016/j.berh.2019.03.016

Geusens P, Lems WF, Bours S, et al. Secondary fracture prevention: Drug treatment, fall prevention and nutrition requirements. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019b;33(2):290-300. doi:10.1016/j.berh.2019.04.005

Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Bone. 2009;44(5):772-776. doi:10.1016/j.bone.2008.12.028

Giangregorio LM, Leslie WD; Manitoba Bone Density Program. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. J Bone Miner Res. 2010;25(6):1400-1405. doi:10.1002/jbmr.35

Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes [published correction appears in J Bone Miner Res. 2017 Nov;32(11):2319]. J Bone Miner Res. 2012;27(2):301-308. doi:10.1002/jbmr.556

Giannini S, Nobile M, Ciuffreda M, et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation. Osteoporos Int. 2000;11(5):417-424. doi:10.1007/s001980070109

Giannini S, Sella S, Silva Netto F, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency. J Bone Miner Res. 2010;25(4):841-848. doi:10.1359/jbmr.091025

Giannini S, Sella S, Rossini M, et al. Declining trends in the incidence of hip fractures in people aged 65years or over in years 2000-2011. Eur J Intern Med. 2016;35:60-65. doi:10.1016/j.ejim.2016.06.007

Giannotti S, Bottai V, Dell'Osso G, et al. The hip prosthesis in lateral femur fracture: current concepts and surgical technique. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014;11(3):196-200.

Gibson-Smith D, Klop C, Elders PJM, et al. The risk of major and any (non-hip) fragility fracture after hip fracture in the United Kingdom: 2000-2010. Osteoporos Int. 2014;25(11), 2555–2563. doi: 10.1007/s00198-014-2799-x

Gil JA, DeFroda SF, Sindhu K, et al. Challenges of Fracture Management for Adults With Osteogenesis Imperfecta. Orthopedics. 2017;40(1):e17-e22. doi:10.3928/01477447-20161006-04

Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. Ann Rheum Dis 2000;59: 110–115.

Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? Cancer. 2004 Jan 1;100(1):44-52. doi: 10.1002/cncr.11859.

Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. Endocr Rev. 1998;19(6):717-797. doi:10.1210/edrv.19.6.0353

Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(2):234-240. doi:10.1210/jc.2018-01414

Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. Spine (Phila Pa 1976). 1997;22(24 Suppl):12S-16S. doi:10.1097/00007632-199712151-00003

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. 2012;3(2):79-83. doi:10.1177/2151458512454878

Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2018;110(1):10.1093/jnci/djx141. doi:10.1093/jnci/djx141

Gonçalves PA, Dos Santos Neves R, Neto LV, et al. Inhaled glucocorticoids are associated with vertebral fractures in COPD patients. J Bone Miner Metab. 2018;36(4):454-461. doi:10.1007/s00774-017-0854-3

Gonnelli S, Petrioli R. Aromatase inhibitors, efficacy and metabolic risk in the treatment of postmenopausal women with early breast cancer. Clin Interv Aging. 2008;3(4):647-657. doi:10.2147/cia.s3466

Gonnelli S, Caffarelli C, Maggi S, et al. The assessment of vertebral fractures in elderly women with recent hip fractures: The BREAK Study. Osteoporos Int. 2013;24(4):1151–1159. doi: 10.1007/s00198-012-2119-2

Gonnelli S, Caffarelli C, Iolascon G, et al. Prescription of anti-osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a multicentre Italian survey. Aging Clin Exp Res. 2017;29(5):1031-1037. doi:10.1007/s40520-016-0681-8

Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2002;41:1095–1100.

Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. J Bone Miner Res. 2011;26(3):561-568. doi:10.1002/jbmr.257

Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, et al. Progression of osteoporosis in patients with COPD: a 3-year follow up study. Respir Med. 2012;106(6):861-870. doi:10.1016/j.rmed.2011.12.020

Graumam RQ, Pinheiro MM, Nery LE, et al. Increased rate of osteoporosis, low lean mass, and fragility fractures in COPD patients: association with disease severity. Osteoporos Int. 2018;29(6):1457-1468. doi:10.1007/s00198-018-4483-z

Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, et al. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer.J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6410–6417.

Greenspan SL, Wyman A, Hooven FH, et al. Predictors of treatment with osteoporosis medications after recent fragility fractures in a multinational cohort of postmenopausal women. J Am Geriatr Soc. 2012;60(3):455-461. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03854.x

Guan M, Wang J, Zhao L, et al. Management of hip involvement in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2013;32(8):1115-1120. doi:10.1007/s10067-013-2278-3

Guañabens N, Parés A, Navasa M, Martínez de Osaba MJ, Hernández ME, Muñoz J, Rodés J. Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 1994 Jul;21(1):24-8. doi: 10.1016/s0168-8278(94)80132-0. PMID: 7963418.

Guañabens N, Parés A, Navasa M, et al. Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 1994;21(1):24-28. doi:10.1016/s0168-8278(94)80132-0

Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, et al. Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. Diabetes Care. 2017;40(8):1010-1016. doi:10.2337/dc16-2723

Guerzoni V, Lanzoni A, Pozzi C, et al. A two-year multicenter point prevalence study of older patients with hip fractures admitted to rehabilitation units in Italy. Eur Geriatr Med. 2020;11(4):573-580. doi:10.1007/s41999-020-00363-6

Gunderson K, Wang CY, Wang R. Global prostate cancer incidence and the migration, settlement, and admixture history of the Northern Europeans. Cancer Epidemiol. 2011;35(4):320-327. doi:10.1016/j.canep.2010.11.007

Gunnes M, Mellström D, Johnell O. How well can a previous fracture indicate a new fracture? A questionnaire study of 29,802 postmenopausal women. Acta Orthop Scand. 1998;69(5):508-512. doi:10.3109/17453679808997788

Gupta MJ, Shah S, Peterson S, et al. Rush Fracture Liaison Service for capturing "missed opportunities" to treat osteoporosis in patients with fragility fractures. Osteoporos Int. 2018;29(8):1861-1874. doi:10.1007/s00198-018-4559-9

Hadji P, Gnant M, Body JJ, et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention?. Cancer Treat Rev. 2012;38(6):798-806. doi:10.1016/j.ctrv.2012.02.008

Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, et al. Evidence from data searches and life-table analyses for gender-related differences in absolute risk of hip fracture after Colles' or spine fracture: Colles' fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in white men. J Bone Miner Res. 2004;19(12):1933-1944. doi:10.1359/JBMR.040917

Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, et al. The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture. Calcif Tissue Int. 2012;90(1):14-21. doi:10.1007/s00223-011-9545-6

Hagiwara M, Delea TE, Saville MW, et al. Healthcare utilization and costs associated with skeletal-related events in prostate cancer patients with bone metastases. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013;16(1):23-27. doi:10.1038/pcan.2012.42

Hakamy A, Bolton CE, Gibson JE, et al. Risk of fall in patients with COPD. Thorax. 2018;73(11):1079-1080. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211008

Hall S, Myers MA, Sadek A-R, et al. Spinal fractures incurred by a fall from standing height. Clin Neurol Neurosurg. 2019;177:106–113. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.01.005

Hallas P, Ellingsen T. Errors in fracture diagnoses in the emergency department--characteristics of patients and diurnal variation. BMC Emerg Med. 2006;6:4. doi:10.1186/1471-227X-6-4

Hamilton EJ, Ghasem-Zadeh A, Gianatti E, et al. Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):E456-E463. doi:10.1210/jc.2010-0902

Hamilton CJ, Jamal SA, Beck TJ, et al. Heterogeneity in skeletal load adaptation points to a role for modeling in the pathogenesis of osteoporotic fracture. J Clin Densitom. 2014;17(1):170-6. doi: 10.1016/j.jocd.2013.02.003. PMID: 23478079.

Hannan MT, Weycker D, McLean RR, et al. Predictors of Imminent Risk of Nonvertebral Fracture in Older, High-Risk Women: The Framingham Osteoporosis Study. JBMR Plus. 2019;3(6):e10129. doi: 10.1002/jbm4.10129

Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, et al. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. J Bone Miner Res. 2011;26(11):2762-2769. doi:10.1002/jbmr.499

Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. Curr Osteoporos Rep. 2017;15(6):521-531. doi:10.1007/s11914-017-0410-z

Harvard. (Health). Disponibile a: Https://www.health.harvard.edu/a_to_z/leg-fracture-a-to-z.

Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Bone. 2015;78:216-224. doi:10.1016/j.bone.2015.05.016

Harvey L, Mitchell R, Brodaty H, Draper B, Close J. The influence of dementia on injury-related hospitalisations and outcomes in older adults. Injury. 2016 Jan;47(1):226-34. doi: 10.1016/j.injury.2015.09.021. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26534784.

Harvey L, Toson B, Mitchell R, et al. Incidence, timing and impact of comorbidity on second hip fracture: a population-based study. ANZ J Surg. 2018;88(6):577-581. doi:10.1111/ans.14507

Hasselman CT, Vogt MT, Stone KL, et al. Foot and ankle fractures in elderly white women. Incidence and risk factors. J Bone Joint Surg Am. 2003;85(5):820-824. doi:10.2106/00004623-200305000-00008

Hasserius R, Johnell O, Nilsson BE, et al. Hip fracture patients have more vertebral deformities than subjects in population-based studies. Bone. 2003;32(2):180–184. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00951-1

Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis

register. Arthritis Rheum. 2000;43(3):522-530. doi:10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y

Haugeberg G, Helgetveit KB, Førre Ø, et al. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. BMC Musculoskelet Disord. 2014 Sep 2;15:289. doi: 10.1186/1471-2474-15-289

Hauser B, Riches PL, Wilson JF, et al. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(10):1759-1766. doi:10.1093/rheumatology/keu162

Hawley S, Javaid MK, Prieto-Alhambra D, et al. Clinical effectiveness of orthogeriatric and fracture liaison service models of care for hip fracture patients: population-based longitudinal study. Age Ageing. 2016;45(2):236-242. doi:10.1093/ageing/afv204

Heaney RP, Armas LA, Shary JR, et al. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. Am J Clin Nutr. 2008;87(6):1738-1742. doi:10.1093/ajcn/87.6.1738

Heaney RP. Health is better at serum 25(OH)D above 30ng/mL. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013;136:224-228. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.09.032

Hecker TM, Aris RM. Management of osteoporosis in adults with cystic fibrosis. Drugs. 2004;64(2):133-147. doi:10.2165/00003495-200464020-00002

Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol. 2011;59(1):61-71. doi:10.1016/j.eururo.2010.10.039

Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. Calcif Tissue Int. 1992;51(2):105-110. doi:10.1007/BF00298497

Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. Osteoporos Int. 2017;28(10):2801-2812. doi:10.1007/s00198-017-4170-5

Henderson S, Ibe I, Cahill S, et al. Bone Quality and Fracture-Healing in Type-1 and Type-2 Diabetes Mellitus. J Bone Joint Surg Am. 2019;101(15):1399-1410. doi:10.2106/JBJS.18.01297

Hernlund E, Svedbom A, Ivergård 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. 2013;8(1-2):136. doi:10.1007/s11657-013-0136-1

Hess G, Barlev A, Chung K, et al. Cost of palliative radiation to the bone for patients with bone metastases secondary to breast or prostate cancer. Radiat Oncol. 2012;7:168. doi:10.1186/1748-717X-7-168

Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. Lancet. 2012;379(9813):373-383. doi:10.1016/S0140-6736(11)60283-3

Hiligsmann M, Burlet N, Fardellone P, et al. Public health impact and economic evaluation of vitamin D-fortified dairy products for fracture prevention in France. Osteoporos Int. 2017;28(3):833-840. doi:10.1007/s00198-016-3786-1

Hiligsmann M, Reginster JY, Tosteson ANA, et al. Recommendations for the conduct of economic evaluations in osteoporosis: outcomes of an experts' consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the US branch of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2019;30(1):45-57. doi:10.1007/s00198-018-4744-x

Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer [published correction appears in J Clin Oncol. 2004 Apr 1;22(7):1351. Dosage error in article text]. J Clin Oncol. 2003;21(21):4042-4057. doi:10.1200/JCO.2003.08.017

Hodsman AB, Leslie WD, Tsang JF, et al. 10-year probability of recurrent fractures following wrist and other osteoporotic fractures in a large clinical cohort: An analysis from the Manitoba Bone Density Program. Arch Intern Med. 2008;168(20):2261–2267. doi: 10.1001/archinte.168.20.2261

Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol. 2010;162(6):1009-1020. doi:10.1530/EJE-10-0015

Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell. 1987;51(6):919-928. doi:10.1016/0092-8674(87)90579-4

Hoggard K, Hart S, Birchall J, et al. Fracture prevention: a population-based intervention delivered in primary care. QJM. 2020;113(5):313-319. doi:10.1093/qjmed/hcz271

Hommann M, Kämmerer D, Lehmann G, et al. Prevention of early loss of bone mineral density after liver transplantation by prostaglandin E1. Transplant Proc. 2007;39(2):540-543. doi:10.1016/j.transproceed.2006.12.016

Honasoge M, Rao DS. Metabolic bone disease in gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic disorders and total parenteral nutrition. Curr Opin Rheumatol. 1995;7(3):249-254. doi:10.1097/00002281-199505000-00017

Honkanen R, Tuppurainen M, Kröger H, et al. Relationships between risk factors and fractures differ by type of fracture: A population-based study of 12,192 perimenopausal women. Osteoporos Int 1998;8(1):25–31. https://doi.org/10.1007/s001980050044

Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1998;16(6):2038-2044. doi:10.1200/JCO.1998.16.6.2038

Hortobagyi GN. The status of breast cancer management: challenges and opportunities. Breast Cancer Res Treat 2002; 75(suppl 1):S61-5.

Horváth Á, Végh E, Pusztai A, et al. Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status, and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):274. doi:10.1186/s13075-019-2072-y

Howlett DC, Drinkwater KJ, Mahmood N, et al. Radiology reporting of osteoporotic vertebral fragility fractures on computed tomography studies: results of a UK national audit. Eur Radiol. 2020;30(9):4713-4723. doi:10.1007/s00330-020-06845-2

Hsu B, Bleicher K, Waite LM, Naganathan V, Blyth FM, Handelsman DJ, Le Couteur DG, Seibel MJ, Cumming RG. Community-dwelling older men with dementia are at high risk of hip fracture, but not any other fracture: The Concord Health and Aging in Men Project. Geriatr Gerontol Int. 2018 Oct;18(10):1479-1484. doi: 10.1111/ggi.13516. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30160054.

Hsu E, Nanes M. Advances in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(6):411-417. doi:10.1097/MED.0000000000000368

Hu Z, Zhu S, Zhang B. Impaired Bone Health in Patients with Primary Sjogren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2016;68

Huang YF, Cherng YG, Hsu SP, et al. Risk and adverse outcomes of fractures in patients with Parkinson's disease: two nationwide studies. Osteoporos Int. 2015;26(6):1723-1732. doi:10.1007/s00198-015-3052-y

Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(12 Pt 1):1563-1566. doi:10.1164/rccm.200206-606OC

Hung YC, Lin CC, Chen HJ, et al. Severe hypoglycemia and hip fracture in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. Osteoporos Int. 2017;28(7):2053-2060. doi:10.1007/s00198-017-4021-4

Huntjens KM, Kosar S, van Geel TA, et al. Risk of subsequent fracture and mortality within 5 years after a non-vertebral fracture. Osteoporos Int. 2010;21(12):2075-82. doi: 10.1007/s00198-010-1178-5

Hutchings A, Hollywood J, Lamping DL, et al. Clinical outcomes, quality of life, and diagnostic uncertainty in the first year of polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum. 2007;57(5):803-809. doi:10.1002/art.22777

Iconaru L, Smeys C, Baleanu F, et al. Osteoporosis treatment gap in a prospective cohort of volunteer women. Osteoporos Int. 2020;31(7):1377-1382. doi:10.1007/s00198-020-05339-7

IHME. (2016). Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare Data Visualization. Disponibile a: Https:// vizhub.healthdata.org/gbd-compare/.

Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(1):345-351. doi:10.1093/ndt/gfr317

Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:637-648. doi:10.2147/COPD.S79638

International Osteoporosis Foundation. Capture the fracture: Fracture liason services. 2011, Disponibile a: Http://www.capturethefracture.org/ fracture-liaison-services.

International Osteoporosis Foundation. Cooper C., Ferrari SL. IOF compendium of osteoporosis. 2017, Disponibile a: Https://www.iofbonehealth.org/compendium-of-osteoporosis.

International Osteoporosis Foundation. International Osteoporosis Foundation. Broken bones, broken lives – the fragility fracture crisis in six European countries. 2018a, Disponibile a: Https://www.iofbonehealth.org/broken-bones-broken-lives.

International Osteoporosis Foundation. International Osteoporosis Foundation. OSSA SPEZZATE, VITE SPEZZATE: un piano d'azione per superare l'emergenza delle fratture da fragilità in Italia. 2018b, Disponibile a: Http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report_ITALY_DIGITAL_IT.pdf.

International Osteoporosis Foundation and European Society of Musculoskeletal Radiology Osteoporosis Group. Vertebral fracture initiative: educational program for radiologists. 2005. Disponibile a: http://www.osteofound.org/health_professionals/vfi/index-flash.html

International Society for Clinical Densitometry: vertebral fraction recognition course. 2018. Disponibile a: https://www.iscd.org/education/cmece-live-courses/vertebral-fracture-recognition-vfr/

Ioannidis G, Pallan S, Papaioannou A, et al. Glucocorticoids predict 10-year fragility fracture risk in a population-based ambulatory cohort of men and women: Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Arch Osteoporos. 2014;9:169. doi:10.1007/s11657-013-0169-5

Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Am J Kidney Dis. 2017;70(6):737-751. doi:10.1053/j.ajkd.2017.07.019

Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 2001;12(2):85–90. doi:10.1007/s001980170138

Ismail AA, Silman AJ, Reeve J, et al. Rib fractures predict incident limb fractures: Results from the European prospective osteoporosis study. Osteoporos Int. 2006;17(1),41–45. doi:10.1007/s00198-005-1887-3

Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. Neurosurg Focus. 2008;24(1):E12. doi:10.3171/FOC/2008/24/1/E12

Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L. Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos). Osteoporos Int. 2000;11(8):680-687. doi:10.1007/s001980070066

Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med. 2006;354(7):669-683.

Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int. 2006;70(7):1358-1366. doi:10.1038/sj.ki.5001754

Jaglal SB, Donescu OS, Bansod V, et al. Impact of a centralized osteoporosis coordinator on post-fracture osteoporosis management: a cluster randomized trial. Osteoporos Int. 2012;23(1):87-95. doi:10.1007/s00198-011-1726-7

Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, et al. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. J Bone Miner Res. 2006;21(4):543-548. doi:10.1359/jbmr.060105

Jamal SA, West SL, Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. Osteoporos Int. 2014;25(1):71-76. doi:10.1007/s00198-013-2524-1

Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol. 2007;166(5):495-505. doi:10.1093/aje/kwm106

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® Best Practice Framework tool. Osteoporos Int. 2015;26(11):2573-2578. doi:10.1007/s00198-015-3192-0

Javaid MK, Sami A, Lems W, et al. A patient-level key performance indicator set to measure the effectiveness of fracture liaison services and guide quality improvement: a position paper of the IOF Capture the Fracture Working Group, National Osteoporosis Foundation and Fragility Fracture Network. Osteoporos Int. 2020;31(7):1193-1204. doi:10.1007/s00198-020-05377-1

Jayasekera J, Onukwugha E, Bikov K, et al. The economic burden of skeletal-related events among elderly men with metastatic prostate cancer. Pharmacoeconomics. 2014;32(2):173-191. doi:10.1007/s40273-013-0121-y

Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134]. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107

Jensen MH, Vestergaard P. Hypoglycaemia and type 1 diabetes are associated with an increased risk of fractures. Osteoporos Int. 2019;30(8):1663-1670. doi:10.1007/s00198-019-05014-6

Jeray KJ, Swiontkowski M. Osteoporosis and Fragility Fractures: What Progress Have We Made?. J Bone Joint Surg Am. 2015;97(19):1553-1554. doi:10.2106/JBJS.O.00768

Jerman A, Lindič J, Škoberne A, et al. Prevalence and risk factors for nonvertebral bone fractures in kidney transplant recipients - a single-center retrospective analysis. Clin Nephrol. 2017;88(13):101-108. doi:10.5414/CNP88FX23

Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. Bone. 2007;40(6):1434-46. doi: 10.1016/j.bone.2007.03.017. PMID: 17517365; PMCID: PMC1995599.

Jin S, Hsieh E, Peng L, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2018;29(6):1263-1275. doi:10.1007/s00198-018-4473-1

Johansen KL, Kaysen GA, Young BS, et al. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. Am J Clin Nutr. 2003;77(4):842-846. doi:10.1093/ajcn/77.4.842

Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, et al. Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int. 2017;28(3):775-780. doi: 10.1007/s00198-016-3868-0

Johnell O, Gullberg B, Allander E, et al. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. Osteoporos Int. 1992;2(6):298-302. doi:10.1007/BF01623186

Johnell O, Oden A, Caulin F, et al. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. Osteoporos Int. 2001;12(3):207-214. doi:10.1007/s001980170131

Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2004;15(3):175–179. doi: 10.1007/s00198-003-1514-0

Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2005;16 Suppl 2:S3-7. doi: 10.1007/s00198-004-1702-6

Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006;17(12):1726-1733. doi:10.1007/s00198-006-0172-4

Johnson NA, Stirling ERB, Divall P, et al. Risk of hip fracture following a wrist fracture-A meta-analysis. Injury. 2017;48(2):399–405. doi: 10.1016/j.injury.2016.11.002

Jørgensen NR, Schwarz P, Holme I, et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. Respir Med. 2007;101(1):177-185. doi:10.1016/j.rmed.2006.03.029

Jørgensen HS, Winther S, Bøttcher M, et al. Bone turnover markers are associated with bone density, but not with fracture in end stage kidney disease: a cross-sectional study. BMC Nephrol. 2017;18(1):284. doi:10.1186/s12882-017-0692-5

Jun JB, Joo KB, Her MY, et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. J Rheumatol. 2006;33(8):1637-1641.

Jung DU, Kelly DL, Oh MK, et al. Bone mineral density and osteoporosis risk in older patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2011;31(4):406-410. doi:10.1097/JCP.0b013e318221b123

Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. Am J Kidney Dis. 2003;42(5):864-881. doi:10.1016/j.ajkd.2003.07.016

Kalpakcioglu BB, Engelke K, Genant HK. Advanced imaging assessment of bone fragility in glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone. 2011;48(6):1221-1231. doi:10.1016/j.bone.2011.02.005

Kammerlander C, Roth T, Friedman SM, et al. Ortho-geriatric service--a literature review comparing different models. Osteoporos Int. 2010;21(Suppl 4):S637-S646. doi:10.1007/s00198-010-1396-x

Kanazawa I, Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. Intern Med. 2018;57(19):2773-2785. doi:10.2169/internalmedicine.0905-18

Kanis, J. Textbook of osteoporosis. Oxford, UK 1996: Blackwell.

Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. Br J Cancer. 1999;79(7-8):1179-81. doi: 10.1038/sj.bjc.6690188

Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. Osteoporos Int. 2000;11(8):669–674. doi: 10.1007/s001980070064

Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet (London, England). 2002;359(9321):1929–1936. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08761-5

Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 2004;35(2):375-382. doi:10.1016/j.bone.2004.03.024

Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int. 2007;18(8):1033-1046. doi:10.1007/s00198-007-0343-y

Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008a;19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK [published correction appears in Osteoporos Int. 2009 Mar;20(3):499-502]. Osteoporos Int. 2008b;19(10):1395-1408. doi:10.1007/s00198-008-0712-1

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. Osteoporos Int. 2010;21 Suppl 2:S407-S413. doi:10.1007/s00198-010-1253-y

Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. Osteoporos Int. 2011a;22(9):2395-2411. doi:10.1007/s00198-011-1713-z

Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. Pitfalls in the external validation of FRAX: Response to Bolland et al. Osteoporos Int. 2013a;24(1):391–392. doi: 10.1007/s00198-012-1985-y

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013b;24(1):23-57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y

Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, et al. The osteoporosis treatment gap. J Bone Miner Res. 2014;29(9):1926-1928. doi:10.1002/jbmr.2301

Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. Arch Osteoporos. 2016a;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z

Kanis JA, Compston J, Cooper C, et al. SIGN Guidelines for Scotland: BMD Versus FRAX Versus QFracture. Calcif Tissue Int. 2016b;98(5):417–425. doi: 10.1007/s00223-015-0092-4

Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting [published correction

appears in Osteoporos Int. 2017 Aug 7;:]. Osteoporos Int. 2017;28(7):2023-2034. doi:10.1007/s00198-017-4009-0

Kanis JA, Johansson H, Odén A, et al. Characteristics of recurrent fractures. Osteoporos Int. 2018;29(8):1747-1757. doi:10.1007/s00198-018-4502-0

Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [published correction appears in Osteoporos Int. 2020;31(1):209] [published correction appears in Osteoporos Int. 2020;31(4):801]. Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44. doi:10.1007/s00198-018-4704-5

Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020;31(1), 1–12. doi:10.1007/s00198-019-05176-3

Kanterewicz E, Puigoriol E, Rodríguez Cros JR, et al. Prevalent vertebral fractures and minor vertebral deformities analyzed by vertebral fracture assessment (VFA) increases the risk of incident fractures in postmenopausal women: The FRODOS study. Osteoporos Int. 2019;30(10):2141–2149. doi: 10.1007/s00198-019-04962-3

Karagas MR, Baron JA, Barrett JA, et al. Patterns of fracture among the United States elderly: Geographic and fluoride effects. Ann Epidemiol. 1996;6(3):209–216. doi: 10.1016/1047-2797(96)00006-3

Katsura H, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. Chest. 2002;122(6):1949-1955. doi:10.1378/chest.122.6.1949

Kazama JJ. Chronic kidney disease and fragility fracture. Clin Exp Nephrol. 2017;21(Suppl 1):46-52. doi:10.1007/s10157-016-1368-3

Kelsey JL, Procter-Gray E, Nguyen US, et al. Footwear and Falls in the Home Among Older Individuals in the MOBILIZE Boston Study. Footwear Sci. 2010;2(3):123-129. doi: 10.1080/19424280.2010.491074

Ke HZ, Richards WG, Li X, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. Endocr Rev. 2012;33(5):747-83. doi: 10.1210/er.2011-1060. PMID: 22723594.

Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018:20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. Erratum in: Lancet. 2017;2018.

Kermani TA, Sreih AG, Cuthbertson D, et al. Evaluation of damage in giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford). 2018;57(2):322-328. doi:10.1093/rheumatology/kex397

Kerschan-Schindl K, Strametz-Juranek J, Heinze G, et al. Pathogenesis of bone loss in heart transplant candidates and recipients. J Heart Lung Transplant. 2003;22(8):843-850. doi:10.1016/s1053-2498(02)00806-9

Keshishian A, Boytsov N, Burge R, et al. Examining the Effect of Medication Adherence on Risk of Subsequent Fracture Among Women with a Fragility Fracture in the U.S. Medicare Population. J Manag Care Spec Pharm. 2017;23(11):1178-1190. doi:10.18553/jmcp.2017.17054

Kessous R, Weintraub AY, Mattan Y, et al. Improving compliance to osteoporosis workup and treatment in postmenopausal patients after a distal radius fracture. Taiwan J Obstet Gynecol. 2014;53(2):206–209. doi:10.1016/j.tjog.2014.04.015

Khastgir G, Studd J, Holland N, et al. Anabolic effect of estrogen replacement on bone in postmenopausal women with osteoporosis: histomorphometric evidence in a longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):289-95. doi: 10.1210/jcem.86.1.7161. PMID: 11232014.

Khlebtovsky A, Djaldetti R, Rodity Y, et al. Progression of postural changes in Parkinson's disease: quantitative assessment. J Neurol. 2017;264(4):675-683. doi:10.1007/s00415-017-8402-6

Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Clinical review 144: Estrogen and the male skeleton. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1443-1450. doi:10.1210/jcem.87.4.8417

Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. J Bone Miner Res. 2006 Jan;21(1):124-31. doi: 10.1359/JBMR.050916.

Kim N, Rowe BH, Raymond G, et al. Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography. AJR Am J Roentgenol. 2004;182(2):297-300. doi:10.2214/ajr.182.2.1820297

Kim W, Gong HS, Lee SH, et al. Low evaluation rate for osteoporosis among patients presenting with a rib fracture. Arch Osteoporos. 2017;12(1):61. doi: 10.1007/s11657-017-0357-9

Kinsella S, Chavrimootoo S, Molloy MG, et al. Moderate chronic kidney disease in women is associated with fracture occurrence independently of osteoporosis. Nephron Clin Pract. 2010;116(3):c256-c262. doi:10.1159/000317207

Kipen Y, Buchbinder R, Forbes A, et al. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. J Rheumatol. 1997;24(10):1922-1929.

Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE, et al. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2012;25(5):415-429. doi:10.1097/YCO.0b013e328355e1ac

Kjensli A, Falch JA, Ryg M, et al. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity. Eur Respir J. 2009;33(5):1018-1024. doi:10.1183/09031936.00073908

Kleyer A, Finzel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. Ann Rheum Dis. 2014;73(5):854-860. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202958

Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 2000;15(4):721-739. doi:10.1359/jbmr.2000.15.4.721

Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. Maturitas. 1998;31(1):45-54. doi:10.1016/s0378-5122(98)00085-1

Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, et al. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bone-modifying treatment. J Bone Miner Res. 2014;29(8):1763-1769. doi:10.1002/jbmr.2214

Kucharz EJ. Thyroid disorders in patients with progressive systemic sclerosis: a review. Clin Rheumatol. 1993;12(2):159-161. doi:10.1007/BF02231519

Kulak CA, Borba VZ, Kulak Júnior J, et al. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(5):484-492. doi:10.1590/0004-2730000003343

La Montagna G, Vatti M, Valentini G, et al. Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. Clin Rheumatol. 1991;10(1):18-22. doi:10.1007/BF02208027

La Montagna G, Baruffo A, Abbadessa S, et al. Evidence for bone resorption in systemic sclerosis. J Rheumatol. 1995;22(4):797-799.

Lage MJ, Barber BL, Harrison DJ, et al. The cost of treating skeletalrelated events in patients with prostate cancer. Am J Manag Care.2008;14(5):317–22.

Lai EL, Huang WN, Chen HH, et al. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. Lupus. 2019;28(8):945-953. doi:10.1177/0961203319855122

Lakey WC, Spratt S, Vinson EN, et al. Osteoporosis in lung transplant candidates compared to matched healthy controls. Clin Transplant. 2011;25(3):426-435. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01263.x

Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2016;8(6):225-235. doi: 10.1177/1759720X16670154. PMID: 28255336; PMCID: PMC5322859.

Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 30;390(10102):1585-1594. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31613-6. PMID: 28755782.

Langsetmo L, Goltzman D, Kovacs CS, et al. Repeat low-trauma fractures occur frequently among men and women who have osteopenic BMD. J Bone Miner Res. 2009;24(9):1515-1522. doi:10.1359/jbmr.090319

Lappe J,Watson P, Travers-Gustafson D, et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: a randomized clinical trial. JAMA. 2017;317(12):1234-1243.

Lassemillante AC, Doi SA, Hooper JD, et al. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. Endocrine. 2014;45(3):370-381. doi:10.1007/s12020-013-0083-z

Lauritzen JB, Schwarz P, McNair P, et al. Radial and humeral fractures as predictors of subsequent hip, radial or humeral fractures in women, and their seasonal variation. Osteoporos Int. 1993;3(3):133-137. doi:10.1007/BF01623274

Laziosanità-Agenzia di Sanità Pubblica. Documento di indirizzo. Percorso assistenziale per la gestione della frattura prossimale del femore in pazienti ultrasessantacinquenni. 2013, Disponibile a: https://www.siot.it/wp-content/uploads/documenti/lineeguida/ Documento_di_indirizzo.pdf

Leali PT, Muresu F, Melis A, et al. Skeletal fragility definition. Clin Cases Miner Bone Metab. 2011;8(2):11-3.

Lee C, Almagor O, Dunlop DD, et al. Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2007;34(10):2018-2023.

Lee S, Park MS, Kim YC, et al. Osteoporotic thoracolumbar junctional fracture accompanied by spinous process fracture without posterior ligament injury: its clinical and radiologic significances. Eur Spine J. 2016;25(11):3478-3485. doi:10.1007/s00586-016-4634-x

Lee SY, Beom J, Kim BR, et al. Fragility Fracture Rehabilitation Study Group. Comparative effectiveness of fragility fracture integrated rehabilitation management for elderly individuals after hip fracture surgery: A study protocol for a multicenter randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2018a;97(20):e10763. doi:10.1097/MD.0000000000010763

Lee CK, Choi SK, Shin DA, et al. Parkinson's disease and the risk of osteoporotic vertebral compression fracture: a nationwide population-based study. Osteoporos Int. 2018b;29(5):1117-1124. doi:10.1007/s00198-018-4409-9

Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. Lancet. 2001;357(9253):342-347. doi:10.1016/S0140-6736(00)03641-2

Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int. 2012;23(9):2257-2276. doi:10.1007/s00198-012-1958-1

Lems WF. Clinical relevance of vertebral fractures. Ann Rheum Dis. 2007;66(1):2-4. doi: 10.1136/ard.2006.058313

Lems WF. Fracture risk estimation may facilitate the treatment gap in osteoporosis. Ann Rheum Dis. 2015;74(11):1943-1945. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208245

Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. Ann Rheum Dis. 2017a;76(5):802-810. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210289

Lems WF, Raterman HG. Critical issues and current challenges in osteoporosis and fracture prevention. An overview of unmet needs. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017b;9(12):299-316. doi:10.1177/1759720X17732562

Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, et al. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. AJR Am J Roentgenol. 2004;183(4):949-958. doi:10.2214/ajr.183.4.1830949

Lentle B, Koromani F, Brown JP, et al. The Radiology of Osteoporotic Vertebral Fractures Revisited. J Bone Miner Res. 2019;34(3):409-418. doi:10.1002/jbmr.3669

Leslie WD, Morin S. Fracture burden in relation to low bone mineral density and FRAX(®) probability. J Clin Densitom. 2011;14(3):279-285. doi:10.1016/j.jocd.2011.04.010

Leslie WD, Schousboe JT, Morin SN, et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. Osteoporos Int. 2020;31(6):1059-1067. doi:10.1007/s00198-019-05274-2

Lewiecki EM. Secondary fracture prevention via a Fracture Liaison Service. Womens Health (Lond). 2015;11(3):269-271. doi:10.2217/whe.15.5

Li EK, Tam LS, Griffith JF, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009;36(8):1646-1652. doi:10.3899/jrheum.081337

Li L, Ren J, Liu J, et al. Results of Vertebral Augmentation Treatment for Patients of Painful Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: A Meta-Analysis of Eight Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2015;10(9):e0138126. doi:10.1371/journal.pone.0138126

Li Y, Yan L, Cai S, et al. The prevalence and under-diagnosis of vertebral fractures on chest radiograph. BMC Musculoskelet Disord. 2018;19(1):235. doi:10.1186/s12891-018-2171-y

Liang Y, Wang L. Alzheimer's Disease is an Important Risk Factor of Fractures: a Meta-analysis of Cohort Studies. Mol Neurobiol. 2017 Jul;54(5):3230-3235. doi: 10.1007/s12035-016-9841-2. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27072352.

Liao KM, Liang FW, Li CY. Risks of all-cause and site-specific fractures among hospitalized patients with COPD. Medicine (Baltimore). 2016;95(40):e5070. doi:10.1097/MD.0000000000005070

Lim JS, Kim SB, Bang HY, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy. World J Gastroenterol. 2007;13(48):6492-6497. doi:10.3748/wjg.v13.i48.6492

Lim JY. Fragility Fracture Care: An Urgent Need to Implement the Integrated Model of Geriatric Care. Ann Geriatr Med Res. 2019;23(1):1-2. doi:10.4235/agmr.19.0011

Lindahl K, Åström E, Rubin CJ, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta [published correction appears in Eur J Hum Genet. 2015 Aug;23(8):1112]. Eur J Hum Genet. 2015;23(8):1042-1050. doi:10.1038/ejhg.2015.81

Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001;285(3):320-323. doi:10.1001/jama.285.3.320

Link TM, Adams JE. The radiologist's important roles and responsibilities in osteoporosis. Eur J Radiol. 2009;71(3):385-387. doi:10.1016/j.ejrad.2009.04.075

Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1996;124(4):400-406. doi:10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00003

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer. 2012;48(16):3082-3092. doi:10.1016/j.ejca.2012.08.002

Liu J, Curtis EM, Cooper C, et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. J Endocrinol Invest. 2019;42(10):1149-1164. doi:10.1007/s40618-019-01041-6

Lopes AA, Lantz B, Morgenstern H, et al. Associations of self-reported physical activity types and levels with quality of life, depression symptoms, and mortality in hemodialysis patients: the DOPPS. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(10):1702-1712. doi:10.2215/CJN.12371213

Loucks J, Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. Semin Arthritis Rheum. 2005;34(4):678-682. doi:10.1016/j.semarthrit.2004.08.006

Lu CL, Hsu PC, Shen HN, et al. Association Between History of Severe Hypoglycemia and Risk of Falls in Younger and Older Patients With Diabetes. Medicine (Baltimore). 2015;94(33):e1339. doi:10.1097/MD.0000000000001339

Luc M, Corriveau H, Boire G, et al. Patient-Related Factors Associated with Adherence to Recommendations Made by a Fracture Liaison Service: A Mixed-Method Prospective Study. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(5):944. doi:10.3390/ijerph15050944

Luengo M, Picado C, Del Rio L, et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. Thorax. 1991;46(11):803-806. doi:10.1136/thx.46.11.803

Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, et al. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Bone. 2003;33(4):505-513. doi:10.1016/s8756-3282(03)00248-5

Lyell V, Henderson E, Devine M, et al. Assessment and management of fracture risk in patients with Parkinson's disease. Age Ageing. 2015;44(1):34-41. doi:10.1093/ageing/afu122

Ma X, Xia H, Wang J, et al. Re-fracture and correlated risk factors in patients with osteoporotic vertebral fractures. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 2019;37(4):722–728. doi: 10.1007/s00774-018-0974-4

Mackey DC, Lui LY, Cawthon PM, et al. High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men. JAMA. 2007;298(20):2381-2388. doi:10.1001/jama.298.20.2381

Mahmoud K, Zayat A, Vital EM. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythmatosus. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(5):486-492. doi:10.1097/BOR.0000000000000421

Mai HT, Tran TS, Ho-Le TP, et al. Low-trauma rib fracture in the elderly: Risk factors and mortality consequence. Bone. 2018;116:295-300. doi:10.1016/j.bone.2018.08.016

Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. J Urol. 1999;161(4):1219-1222.

Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, et al. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. Osteoporos Int. 2001;12(7):605-609. doi:10.1007/s001980170084

Majumdar SR, Kim N, Colman I, et al. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. Arch Intern Med. 2005;165(8):905-909. doi:10.1001/archinte.165.8.905

Majumdar SR, Beaupre LA, Harley CH, et al. Use of a case manager to improve osteoporosis treatment after hip fracture: results of a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2007;167(19):2110-2115. doi:10.1001/archinte.167.19.2110

Majumdar SR, Villa-Roel C, Lyons KJ, et al. Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2010;104(2):260-266. doi:10.1016/j.rmed.2009.09.013

Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, et al. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. Osteoporos Int. 2013;24(9):2493-2498. doi:10.1007/s00198-013-2352-3

Mak A, Lim JQ, Liu Y, et al. Significantly higher estimated 10-year probability of fracture in lupus patients with bone mineral density comparable to that of healthy individuals. Rheumatol Int. 2013;33(2):299-307. doi:10.1007/s00296-012-2389-1

Malmgren L, McGuigan FE, Christensson A, et al. Kidney function and its association to imminent, short- and long-term fracture risk-a longitudinal study in older women. Osteoporos Int. 2020;31(1):97-107. doi:10.1007/s00198-019-05152-x

Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev. 2000;21(2):115-137. doi:10.1210/edrv.21.2.0395

Maravic M, Briot K, Roux C, et al. Burden of proximal humerus fractures in the French National Hospital Database. Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research: OTSR. 2014:100(8), 931–934. doi: 10.1016/j.otsr.2014.09.017

Marcellusi A, Rotundo MA, Nardone C, et al. Osteoporosis: Economic Burden of Disease in Italy. Clin Drug Investig. 2020;40(5):449–458. doi: 10.1007/s40261-020-00904-8

Marcén R, Caballero C, Uriol O, et al. Prevalence of osteoporosis, osteopenia, and vertebral fractures in long-term renal transplant recipients. Transplant Proc. 2007;39(7):2256-2258. doi:10.1016/j.transproceed.2007.07.073

Marciniak C, Gabet J, Lee J, et al. Osteoporosis in adults with cerebral palsy: feasibility of DXA screening and risk factors for low bone density. Osteoporos Int. 2016;27(4):1477-1484. doi:10.1007/s00198-015-3393-6

Marsh D, Akesson K, Beaton DE, et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. Osteoporos Int. 2011;22(7):2051-2065. doi:10.1007/s00198-011-1642-x

Masud T, Morris RO. Epidemiology of falls. Age Ageing. 2001;30 Suppl 4:3-7. doi:10.1093/ageing/30.suppl_4.3

Masud T, Binkley N, Boonen S, et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX®? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. J Clin Densitom. 2011;14(3):194-204. doi:10.1016/j.jocd.2011.05.010

Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, et al. Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Metab. 2020;38(1):109-116. doi:10.1007/s00774-019-01033-9

Mazzantini M, Torre C, Miccoli M, et al. Adverse events during longterm low-dose glucocorticoid treatment of polymyalgia rheumatica: a retrospective study. J Rheumatol. 2012;39(3):552-557. doi:10.3899/jrheum.110851

Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency: influence of GH replacement therapy. J Bone Miner Res. 2006;21(4):520-528. doi:10.1359/jbmr.060112

Mazzucchelli R, Pérez-Fernández E, Crespí N, et al. Second Hip Fracture: Incidence, Trends, and Predictors. Calcif Tissue Int. 2018;102(6):619–626. doi: org/10.1007/s00223-017-0364-2

McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. From relative risk to absolute fracture risk calculation: The FRAX algorithm. Curr Osteoporos Rep. 2009;7(3):77–83. doi: 10.1007/s11914-009-0013-4

McCloskey E, Johansson H, Harvey NC, et al. Management of Patients With High Baseline Hip Fracture Risk by FRAX Reduces Hip Fractures-A Post Hoc Analysis of the SCOOP Study. J Bone Miner Res. 2018;33(6):1020-1026. doi:10.1002/jbmr.3411

McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2014;370(5):412-20. doi: 10.1056/NEJMoa1305224. PMID: 24382002.

McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol. 2002;44(10):695-698. doi:10.1017/s0012162201002778

McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(3 Pt 1):704-709. doi:10.1164/ajrccm.157.3.9703080

McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205-2219. doi:10.1056/NEJMra1004965

McKercher HG, Crilly RG, Kloseck M. Osteoporosis management in long-term care. Survey of Ontario physicians. Can Fam Physician. 2000;46:2228-35.

McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, et al. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2003;14(12):1028-1034. doi:10.1007/s00198-003-1507-z

McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. Osteoporos Int. 2011;22(7):2083-2098. doi:10.1007/s00198-011-1534-0

Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. Osteoporos Int. 1999;9(1):29-37. doi:10.1007/s001980050113

Melton LJ 3rd, Kearns AE, Atkinson EJ, et al. Secular trends in hip fracture incidence and recurrence. Osteoporos Int. 2009;20(5):687-94. doi: 10.1007/s00198-008-0742-8.

Melton LJ 3rd, Lieber MM, Atkinson EJ, et al. Fracture risk in men with prostate cancer: a population-based study. J Bone Miner Res. 2011;26(8):1808-1815. doi:10.1002/jbmr.405

Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, et al. Risk factors of vertebral fractures in women with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2009;28(5):579-585. doi:10.1007/s10067-009-1105-3

Michałowska M, Fiszer U, Krygowska-Wajs A, et al. Falls in Parkinson's disease. Causes and impact on patients' quality of life. Funct Neurol. 2005;20(4):163-168.

Michaud J, Naud J, Ouimet D, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. J Am Soc Nephrol. 2010;21(9):1488-1497. doi:10.1681/ASN.2009080815

Michieli, R. (2018). La fragilità ossea e lo score Fra-HS. M.D. (Medicinae Doctor), Anno XXV, numero 4.

Miller AN, Lake AF, Emory CL. Establishing a fracture liaison service: an orthopaedic approach. J Bone Joint Surg Am. 2015;97(8):675-681. doi:10.2106/JBJS.N.00957

Minisola S, Cianferotti L, Biondi P, et al. Correction of vitamin D status by calcidiol: pharmacokinetic profile, safety, and biochemical effects on bone and mineral metabolism of daily and weekly dosage regimens. Osteoporos Int. 2017;28(11):3239-3249. doi:10.1007/s00198-017-4180-3

Ministero della Salute-Salute della donna. Osteoporosi. 2018, Disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?lingua=italiano&id=

4491&area=Salute%20donna&menu=patologie

Ministero della Salute. Quaderni del Ministero della Salute. 2010, Disponibile a: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1701_allegato.pdf

Ministero della Salute. Piano di indirizzo per la Riabilitazione. Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, Rep. Atti n. 30/CSR del 10 febbraio 2011.

Mirza FS. Management of bone disease in patients undergoing hormonal therapy for breast cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011;40(3):549-viii. doi:10.1016/j.ecl.2011.05.008

Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015;173(3):R131-R151. doi:10.1530/EJE-15-0118

Mitani S, Shimizu M, Abo M, et al. Risk factors for second hip fractures among elderly patients. J Orthop Sci. 2010;15(2):192-197. doi:10.1007/s00776-009-1440-x

Mitchell PJ, Chem C. Secondary prevention and estimation of fracture risk. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013;27(6):789-803. doi:10.1016/j.berh.2013.11.004

Mitchell RM, Jewell P, Javaid MK, et al. Reporting of vertebral fragility fractures: can radiologists help reduce the number of hip fractures? Arch Osteoporos. 2017;12(1):71. doi: 10.1007/s11657-017-0363-y.

Mitchell PJ, Cooper C, Fujita M, et al. Quality Improvement Initiatives in Fragility Fracture Care and Prevention. Curr Osteoporos Rep. 2019;17(6):510-520. doi:10.1007/s11914-019-00544-8

Mittan D, Lee S, Miller E, et al. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(8):3656-3661. doi:10.1210/jcem.87.8.8782

Mo D, Fleseriu M, Qi R, et al. Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(5):331-338. doi:10.1016/S2213-8587(15)00098-4

Mo J, Huang K, Wang X, et al. The Sensitivity of Orthopaedic Surgeons to the Secondary Prevention of Fragility Fractures. J Bone Joint Surg Am. 2018;100(24):e153. doi:10.2106/JBJS.17.01297

Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006;69(11):1945-1953. doi:10.1038/sj.ki.5000414

Moe SM, Drüeke T. Improving global outcomes in mineral and bone disorders. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3 Suppl 3(Suppl 3):S127-S130. doi:10.2215/CJN.04331206

Molto A, Etcheto A, Van Der Heijde D, et al. Prevalence of Comorbidities and Evaluation of Their Screening in Spondyloarthritis: Results of the International Cross-Sectional ASAS-COMOSPA Study. Ann Rheum Dis 2016;75:1016–1023

Montala N, Juanola X, Collantes E, et al. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2011;38(5):893-897. doi:10.3899/jrheum.100851

Moonen PJ, Mercelina L, Boer W, et al. Diagnostic error in the Emergency Department: follow up of patients with minor trauma in the outpatient clinic. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2017;25(1):13. doi:10.1186/s13049-017-0361-5

Morghen S, Gentile S, Ricci E, et al. Rehabilitation of older adults with hip fracture: cognitive function and walking abilities. J Am Geriatr Soc. 2011;59(8):1497-1502. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03496.x

Mori Y, Kuwahara Y, Chiba S, et al. Bone mineral density of postmenopausal women with rheumatoid arthritis depends on disease duration regardless of treatment. J Bone Miner Metab. 2017;35(1):52-57. doi:10.1007/s00774-015-0716-9

Morin SN, Lix LM, Leslie WD. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. J Bone Miner Res. 2014;29(7):1675-1680. doi:10.1002/jbmr.2204

Morote J, Orsola A, Abascal JM, et al. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. J Urol. 2006;175(5):1679-1683. doi:10.1016/S0022-5347(05)00999-7

Morris J, Karkenny AJ, Toro JB. The Management of Osteoporosis After Fragility Fracture: The Orthopaedic Perspective. JBJS Rev. 2017;5(8):e4. doi:10.2106/JBJS.RVW.16.00098

Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castrationresistant prostate cancer. Actas Urol Esp 2011; 35: 565–579.

Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force*. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2013;158(9):691-696. doi:10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00603

Munhoz da Rocha Lemos Costa T, Costa FM, Hoffman Jonasson T, et al. Bone mineral density and vertebral fractures and their relationship with pulmonary dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Osteoporos Int. 2018;29(11):2537-2543. doi:10.1007/s00198-018-4643-1

Muñoz-Ortego J, Vestergaard P, Rubio JB, et al. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: a population-based cohort study. J Bone Miner Res. 2014;29(8):1770-1776. doi:10.1002/jbmr.2217

Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):1871-1880. doi:10.1210/jc.2011-3060

Murphy O, Zandi MS, Lindenberg N, et al. Bone health in patients with multiple sclerosis relapses. Mult Scler Relat Disord. 2016;6:75-80. doi:10.1016/j.msard.2016.02.003

Muschitz C, Kocijan R, Baierl A, et al. Preceding and subsequent high- and low-trauma fracture patterns-a 13-year epidemiological study in females and males in Austria. Osteoporos Int. 2017;28(5):1609–1618. doi: org/10.1007/s00198-017-3925-3

Nakajima H, Uchida K, Honjoh K, et al. Surgical treatment of low lumbar osteoporotic vertebral collapse: a single-institution experience. J Neurosurg Spine. 2016;24(1):39-47. doi:10.3171/2015.4.SPINE14847

Nakayama A, Major G, Holliday E, et al. Evidence of effectiveness of a fracture liaison service to reduce the re-fracture rate. Osteoporos Int. 2016;27(3):873-879. doi:10.1007/s00198-015-3443-0

National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. 2012, Disponibile a: https://www.nice.org.uk/guidance/cg146

Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, et al. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. Transplantation. 2014;97(9):940-945. doi:10.1097/01.TP.0000438200.84154.1a

Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(4):646-653. doi:10.2215/CJN.06040614

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. 2001;344(19):1434-41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904. PMID: 11346808.

Nesher G. Polymyalgia rheumatica--diagnosis and classification. J Autoimmun. 2014;48-49:76-78. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.016

Neuhaus V, Abdullayev N, Hellmich M, et al. Association of Quality and Quantity of Bone Metastases and Computed Tomography Volumetric Bone Mineral Density With Prevalence of Vertebral Fractures in Breast Cancer Patients. Clin Breast Cancer. 2016;16(5):402-409. doi:10.1016/j.clbc.2016.05.010

Neuner JM, Shi Y, Kong AL, et al. Fractures in a nationwide population-based cohort of users of breast cancer hormonal therapy. J Cancer Surviv. 2018;12(2):268-275. doi:10.1007/s11764-017-0666-4

Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, et al. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. The Fracture Intervention Trial Research Group. Bone. 1999;25(5):613-619. doi:10.1016/s8756-3282(99)00202-1

Newman ED, Ayoub WT, Starkey RH, et al. Osteoporosis disease management in a rural health care population: hip fracture reduction and reduced costs in postmenopausal women after 5 years. Osteoporos Int. 2003;14(2):146-151. doi:10.1007/s00198-002-1336-5

Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. J Am Soc Nephrol. 2006;17(11):3223-3232. doi:10.1681/ASN.2005111194

Nickolas TL, Stein E, Cohen A, et al. Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. J Am Soc Nephrol. 2010;21(8):1371-1380. doi:10.1681/ASN.2009121208

Nieves JW, Formica C, Ruffing J, et al. Males have larger skeletal size and bone mass than females, despite comparable body size. J Bone Miner Res. 2005;20(3):529-35. doi: 10.1359/JBMR.041005. PMID: 15746999.

Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, et al. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. Transplantation. 2009;87(12):1846-1851. doi:10.1097/TP.0b013e3181a6bbda

Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. Am J Transplant. 2012;12(3):649-659. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03872.x

Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, et al. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis -- a longitudinal study. Clin Rehabil. 2009;23(3):259-269. doi:10.1177/0269215508095087

Noordin S, Allana S, Masri BA. Establishing a hospital based fracture liaison service to prevent secondary insufficiency fractures. Int J Surg. 2018;54(Pt B):328-332. doi:10.1016/j.ijsu.2017.09.010

Nuti R, Siviero P, Maggi S, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. Osteoporos Int. 2009;20(6):989-998. doi:10.1007/s00198-008-0770-4

Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Intern Emerg Med. 2019 Jan;14(1):85-102. doi: 10.1007/s11739-018-1874-2.

Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, et al. Short time-frame from first to second hip fracture in the Funen County Hip Fracture Study. Osteoporos Int. 2006;17(9):1353–1357. doi: org/10.1007/s00198-006-0125-y

Nyström H, Nordström A, Nordström P. Risk of Injurious Fall and Hip Fracture up to 26 y before the Diagnosis of Parkinson Disease: Nested Case-Control Studies in a Nationwide Cohort. PLoS Med. 2016;13(2):e1001954. doi:10.1371/journal.pmed.1001954

Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. J Urol. 2001;166(5):1724-1728. doi:10.1016/s0022-5347(05)65661-3

Ogura-Tomomatsu H, Asano K, Tomomatsu K, et al. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease. COPD. 2012;9(4):332-337. doi:10.3109/15412555.2012.667850

Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, et al. Growth hormone and bone. Endocr Rev. 1998;19(1):55-79. doi:10.1210/edrv.19.1.0324

Ohlsson C, Mellström D, Carlzon D, et al. Older men with low serum IGF-1 have an increased risk of incident fractures: the MrOS Sweden study. J Bone Miner Res. 2011;26(4):865-872. doi:10.1002/jbmr.281

Okano I, Tachibana T, Nishi M, et al. Conservative treatment for stable low-energy thoracolumbar vertebral fractures in nonfused segments among elderly patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A matched case-control study. Medicine (Baltimore). 2019;98(24):e16032. doi: 10.1097/MD.0000000000016032.

Olsen JR, Hunter J, Baumhauer JF. Osteoporotic ankle fractures. Orthop Clin North Am. 2013;44(2):225-241. doi:10.1016/j.ocl.2013.01.010

Olsson A, Oturai AB, Søndergaard HB, et al. Bone microarchitecture and bone mineral density in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2018;137(3):363-369. doi:10.1111/ane.12884

Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, et al. Low Bone Density in Systemic Sclerosis. A Systematic Review. J. Rheumatol. 2013;40:1881–1890.

Ominsky MS, Niu QT, Li C, et al. Tissue-level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. J Bone Miner Res. 2014;29(6):1424-30. doi: 10.1002/jbmr.2152. PMID: 24967455.

Ominsky MS, Libanati C, Niu QT, et al. Sustained Modeling-Based Bone Formation During Adulthood in Cynomolgus Monkeys May Contribute to Continuous BMD Gains With Denosumab. J Bone Miner Res. 2015;30(7):1280-9. doi: 10.1002/jbmr.2480. Erratum in: J Bone Miner Res. 2015;30(7):1347. PMID: 25684625.

Ominsky MS, Boyce RW, Li X, et al. Effects of sclerostin antibodies in animal models of osteoporosis. Bone. 2017a;96:63-75. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.019. PMID: 27789417.

Ominsky MS, Boyd SK, Varela A, et al. Romosozumab Improves Bone Mass and Strength While Maintaining Bone Quality in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. J Bone Miner Res. 2017b;32(4):788-801. doi: 10.1002/jbmr.3036. PMID: 27865001.

Omsland TK, Emaus N, Tell GS, et al. Ten-year risk of second hip fracture. A NOREPOS study. Bone. 2013;52(1):493–497. doi: org/10.1016/j.bone.2012.09.009

O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 1996;11(7):1010-1018. doi:10.1002/jbmr.5650110719

Orsolini G, Viapiana O, Rossini M, Bonifacio M, Zanotti R. Bone Disease in Mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am. 2018 Aug;38(3):443-454. doi: 10.1016/j.iac.2018.04.013. PMID: 30007462.

O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, et al. Risk factors for fractures in kidney transplantation. Transplantation. 2002;74(3):362-366. doi:10.1097/00007890-200208150-00012

Osteoporosis: Assessing the risk of fragility fracture. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2017, Disponibile a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554920/

Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(2):294-298. doi:10.1002/acr.21796

Owen PJ, Daly RM, Livingston PM, et al. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017;20(2):137-145. doi:10.1038/pcan.2016.69

Ozen G, Kamen DL, Mikuls TR, et al. Trends and Determinants of Osteoporosis Treatment and Screening in Patients With Rheumatoid Arthritis Compared to Osteoarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(5):713-723. doi:10.1002/acr.23331

Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. Calcif Tissue Int. 2010;86(1):1-7. doi:10.1007/s00223-009-9316-9

Palvanen M, Kannus P, Niemi S, et al. Update in the epidemiology of proximal humeral fractures. Clin Orthop Relat Res. 2006;442:87-92. doi:10.1097/01.blo.0000194672.79634.78

Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, et al. Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. Osteoporos Int. 2003;14(11):913-917. doi:10.1007/s00198-003-1449-5

Papaioannou A, Kennedy CC, Freitag A, et al. Longitudinal analysis of vertebral fracture and BMD in a Canadian cohort of adult cystic fibrosis patients. BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:125. doi:10.1186/1471-2474-9-125

Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, et al. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(10):3621-3634. doi:10.1210/jc.2017-00042

Paskins Z, Whittle R, Sultan AA, et al. Risk of fracture among patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a population-based study. BMC Med. 2018;16(1):4. doi:10.1186/s12916-017-0987-1

Pedrazzoni M, Girasole G, Giusti A, et al. Assessment of the 10-year risk of fracture in Italian postmenopausal women using FRAX®: a north Italian multicenter study. J Endocrinol Invest. 2011;34(11):e386-e391. doi:10.3275/7862

Pennestrì F, Corbetta S, Favero V, et al. Fragility Fracture Prevention-Implementing a Fracture Liaison Service in a High Volume Orthopedic Hospital. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(24):4902. doi:10.3390/ijerph16244902

Pennini A, Cittadini N, Basilici Zannetti E, et al. An experience of field work learning for healthcare providers: new perspectives between disadvantages and critical issues. Ann Ig. 2016;28(4):252-262. doi:10.7416/ai.2016.2104

Pereira L, Bliuc D, Stanford P, et al. More-than-minimal-trauma fractures are associated with low bone density: An 8-year prospective study. Osteoporos Int. 2017;28(1):103–110. doi: org/10.1007/s00198-016-3739-8

Perera N, Sampaio H, Woodhead H, et al. Fracture in Duchenne Muscular Dystrophy: Natural History and Vitamin D Deficiency. J Child Neurol. 2016;31(9):1181-1187. doi:10.1177/0883073816650034

Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, et al. Bone Density, Microarchitecture, and Tissue Quality Long-term After Kidney Transplant. Transplantation. 2017;101(6):1290-1294. doi:10.1097/TP.0000000000001328

Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22(13):1892-1900. doi:10.1002/mds.21598

Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, et al. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. Kidney Int. 2017;92(6):1343-1355. doi:10.1016/j.kint.2017.07.021

Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. Arch Osteoporos. 2019;14(1):12. doi:10.1007/s11657-019-0569-2

Pioli G, Davoli ML, Pellicciotti F, et al. Comprehensive care. Eur J Phys Rehabil Med. 2011;47(2):265-279.

Pioli G, Barone A, Mussi C, et al. The management of hip fracture in the older population. Joint position statement by Gruppo Italiano Ortogeriatria (GIOG). Aging Clin Exp Res. 2014;26(5):547-553. doi:10.1007/s40520-014-0198-y

Pioli G, Bendini C, Pignedoli P, Giusti A, Marsh D. Orthogeriatric co-management - managing frailty as well as fragility. Injury. 2018;49(8):1398-1402. doi:10.1016/j.injury.2018.04.014

Piscitelli P, Brandi M, Cawston H, et al. Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in Italy from 2010 to 2020: estimations from a disease model. Calcif Tissue Int. 2014;95(5):419-427. doi:10.1007/s00223-014-9910-3

Piscitelli P, Feola M, Rao C, et al. Incidence and costs of hip fractures in elderly Italian population: first regional-based assessment. Arch Osteoporos. 2019;14(1):81. doi:10.1007/s11657-019-0619-9

Piscitelli P, Neglia C, Feola M, et al. Updated incidence and costs of hip fractures in elderly Italian population [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. Aging Clin Exp Res. 2020;10.1007/s40520-020-01497-0. doi:10.1007/s40520-020-01497-0

Pouwels S, Bazelier MT, de Boer A, et al. Risk of fracture in patients with Parkinson's disease. Osteoporos Int. 2013;24(8):2283-2290. doi:10.1007/s00198-013-2300-2

Pray C, Feroz NI, Nigil Haroon N. Bone Mineral Density and Fracture Risk in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. Calcif Tissue Int. 2017;101(2):182-192. doi:10.1007/s00223-017-0274-3

Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation:Women’s Health Initiative clinical trial and cohort study. Osteoporos Int. 2013;24(2):567-580.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1583-1590. doi:10.1002/mds.25945

Przedlacki J, Buczyńska-Chyl J, Koźmiński P, et al. The utility of FRAX® in predicting bone fractures in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a two-year prospective multicenter cohort study. Osteoporos Int. 2018;29(5):1105-1115. doi:10.1007/s00198-018-4406-z

Qiu L, Yang Q, Sun N, et al. Association between depression and the risk for fracture: a meta-analysis and systematic review. BMC Psychiatry. 2018;18(1):336. doi:10.1186/s12888-018-1909-2

Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, et al. Multiple myeloma. Lancet. 2009;374(9686):324-339. doi:10.1016/S0140-6736(09)60221-X

Rae HC, Harris IA, McEvoy L, et al. Delay to surgery and mortality after hip fracture. ANZ J Surg. 2007;77(10):889-891. doi:10.1111/j.1445-2197.2007.04267.x

Ramchand SK, Cheung YM, Yeo B, et al. The effects of adjuvant endocrine therapy on bone health in women with breast cancer. J Endocrinol. 2019;241(3):R111-R124. doi:10.1530/JOE-19-0077

Ramírez J, Nieto-González JC, Curbelo Rodríguez R, et al. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(1):44-52. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.12.001

Rao DS. Perspective on assessment of vitamin D nutrition. J Clin Densitom. 1999;2(4):457-464. doi:10.1016/s1094-6950(06)60411-3

Rebolledo BJ, Unnanuntana A, Lane JM. A comprehensive approach to fragility fractures. J Orthop Trauma. 2011;25(9):566–573. doi: org/10.1097/BOT.0b013e3181f9b389

Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. J Bone Miner Res. 1996;11(12):1961-1966. doi:10.1002/jbmr.5650111218

Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000;11(1):83-91. doi:10.1007/s001980050010

Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75(3):779-782. doi:10.1210/jcem.75.3.1517366

Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: benefits and risks [published correction appears in J Intern Med. 2016 Mar;279(3):311]. J Intern Med. 2015;278(4):354-368. doi:10.1111/joim.12394

Renn JH, Yang NP, Chueh CM, et al. Bone mass in schizophrenia and normal populations across different decades of life. BMC Musculoskelet Disord. 2009;10:1. doi:10.1186/1471-2474-10-1

Rentero ML, Amigo E, Chozas N, et al. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:300. doi:10.1186/s12891-015-0733-9

Resnick B, Beaupre L, McGilton KS, et al. Rehabilitation Interventions for Older Individuals With Cognitive Impairment Post-Hip Fracture: A Systematic Review. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(3):200-205. doi:10.1016/j.jamda.2015.10.004

Reuss-Borst M, Hartmann U, Scheede C, et al. Prevalence of osteoporosis among cancer patients in Germany: prospective data from an oncological rehabilitation clinic. Osteoporos Int. 2012; 23:1437–1444.

Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. J Bone Miner Res. 1998;13(2):168-174. doi:10.1359/jbmr.1998.13.2.168

Rivadeneira F, Mäkitie O. Osteoporosis and Bone Mass Disorders: From Gene Pathways to Treatments. Trends Endocrinol Metab. 2016;27(5):262-281. doi:10.1016/j.tem.2016.03.006

Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. Cancer-associated bone disease. Osteoporos Int. 2013a;24(12):2929-2953. doi:10.1007/s00198-013-2530-3

Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Curr Med Res Opin. 2013b;29(4):305-313. doi:10.1185/03007995.2013.766162

Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent?. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(2):98-109. doi:10.1038/nrrheum.2014.188

Robinson CM, Royds M, Abraham A, et al. Refractures in patients at least forty-five years old. a prospective analysis of twenty-two thousand and sixty patients. J Bone Joint Surg Am. 2002;84(9):1528-1533. doi:10.2106/00004623-200209000-00004

Rodrigues AM, Eusébio M, Santos MJ, et al. The burden and undertreatment of fragility fractures among senior women. Arch Osteoporos. 2018;13(1):22. doi:10.1007/s11657-018-0430-z

Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. J Bone Miner Res. 2000;15(7):1398-1404. doi:10.1359/jbmr.2000.15.7.1398

Rolla D, Ballanti P, Marsano L, et al. Bone disease in long-term renal transplant recipients with severe osteopenia: a cross-sectional study. Transplantation. 2006;81(6):915-921. doi:10.1097/01.tp.0000178376.02130.ca

Rommens PM, Hofmann A. Comprehensive classification of fragility fractures of the pelvic ring: Recommendations for surgical treatment. Injury. 2013;44(12):1733-1744. doi:10.1016/j.injury.2013.06.023

Rosén T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, et al. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. Eur J Endocrinol. 1997;137(3):240-245. doi:10.1530/eje.0.1370240

Ross PD, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med. 1991;114(11):919-923. doi:10.7326/0003-4819-114-11-919

Ross PD, Genant HK, Davis JW, et al. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. Osteoporos Int. 1993;3(3):120–126. doi: org/10.1007/BF01623272

Rossini M, Viapiana O, Adami S, et al. Medication use before and after hip fracture: a population-based cohort and case-control study. Drugs Aging. 2014;31(7):547-553. doi:10.1007/s40266-014-0184-2

Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. Reumatismo. 2016a;68(1):1-39. doi:10.4081/reumatismo.2016.870

Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, et al. Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. Osteoporos Int. 2016b;27(8):2411-21. doi: 10.1007/s00198-016-3539-1.

Rossini M, Viapiana O, Vitiello M, et al. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced

OsTeoporosis TOol (GIOTTO) study. Reumatismo. 2017;69(1):30-39. doi:10.4081/reumatismo.2017.922

Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. Osteoporos Int. 2011;22(2):421-433. doi:10.1007/s00198-010-1319-x

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. 2012;23(12):2863-2871. doi:10.1007/s00198-012-1935-8

Roux S, Cabana F, Carrier N, et al. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) underestimates incident and recurrent fractures in consecutive patients with fragility fractures. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(7):2400–2408. doi: org/10.1210/jc.2013-4507

Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. Osteoporos Int. 2017;28(6):1765–1769. doi: org/10.1007/s00198-017-3976-5

Roux S, Cabana F, Carrier N, et al. Risk of Subsequent Fragility Fractures Observed After Low-Trauma Ankle Fractures. Calcif Tissue Int. 2018;103(1):62-70. doi:10.1007/s00223-018-0393-5

Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, et al. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. J Bone Miner Res. 2009;24(7):1299-1307. doi:10.1359/jbmr.090207

Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.

Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. Am J Med. 1994;96(2):115-123. doi:10.1016/0002-9343(94)90131-7

Sakushima K, Yamazaki S, Fukuma S, et al. Influence of urinary urgency and other urinary disturbances on falls in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2016;360:153-157. doi:10.1016/j.jns.2015.11.055

Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. J Bone Miner Res. 2000;15(9):1645-1649. doi:10.1359/jbmr.2000.15.9.1645

Sambrook P, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2001;15(3):401-413. doi:10.1053/berh.2001.0157

Sambrook PN, Geusens P. The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2012;4(4):287-92. doi: 10.1177/1759720X12441276

Samelson EJ, Hannan MT, Zhang Y, et al. Incidence and risk factors for vertebral fracture in women and men: 25-year follow-up results from the population-based Framingham study. J Bone Miner Res. 2006;21(8):1207-1214. doi:10.1359/jbmr.060513

Samelson EJ, Broe KE, Xu H, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study [published correction appears in Lancet

Diabetes Endocrinol. 2019 Jan;7(1):e1] [published correction appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Jun;7(6):e18]. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(1):34-43. doi:10.1016/S2213-8587(18)30308-5

Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, et al. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(2):180-184.

Sànchez-Riera L, Wilson N. Fragility Fractures & Their Impact on Older People. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(2):169-191. doi:10.1016/j.berh.2017.10.001

Santy-Tomlinson J, Speerin R, Hertz K, et al. Falls and Secondary Fracture Prevention. In Fragility Fracture Nursing. Springer. 2018, Disponibile a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543822/

Sato Y, Kaji M, Tsuru T, et al. Risk factors for hip fracture among elderly patients with Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2001;182(2):89-93. doi:10.1016/s0022-510x(00)00458-5

Schaffler MB. Role of bone turnover in microdamage. Osteoporos Int. 2003;14 Suppl 5:S73-S80. doi:10.1007/s00198-003-1477-1

Schnell AD, Curtis JR, Saag KG. Importance of Recent Fracture as Predictor of Imminent Fracture Risk. Curr Osteoporos Rep. 2018;16(6):738-745. doi:10.1007/s11914-018-0487-z

Schousboe JT, Fink HA, Taylor BC, et al. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: A prospective study. J Bone Miner Res. 2005;20(1):100–106. doi: org/10.1359/JBMR.041025

Schousboe JT, DeBold RC, Kuno LS, et al. III. Education and phone follow-up in postmenopausal women at risk for osteoporosis. Effects on calcium intake, exercise frequency, and medication use. Disease Management & Health Outcomes. 2015;13(6),395–404

Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. Diabetes Care. 2002;25(10):1749-1754. doi:10.2337/diacare.25.10.1749

Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. JAMA. 2011;305(21):2184-2192. doi:10.1001/jama.2011.715

Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN): Management of hip fracture in older people. A national clinical guideline. 2009, Disponibile a: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign111.pdf

Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2017;2(6):608-616. doi:10.1001/jamacardio.2017.0175

Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, et al. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med. 1991;115(11):837-842. doi:10.7326/0003-4819-115-11-837

Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet. 2002;359(9320):1841-1850. doi:10.1016/S0140-6736(02)08706-8

Seeman E. Periosteal bone formation--a neglected determinant of bone strength. N Engl J Med. 2003;349(4):320-3. doi: 10.1056/NEJMp038101. PMID: 12878736.

Segal E, Baruch Y, Kramsky R, et al. Predominant factors associated with bone loss in liver transplant patients - after prolonged post-transplantation period. Clin Transplant. 2003;17(1):13-19. doi:10.1034/j.1399-0012.2003.02065.x

Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment among older adults with hip fractures. J Am Med Dir Assoc. 2011;12(8):556-564. doi:10.1016/j.jamda.2010.12.001

Seitz DP, Gill SS, Austin PC, et al. Rehabilitation of Older Adults with Dementia After Hip Fracture. J Am Geriatr Soc. 2016;64(1):47-54. doi:10.1111/jgs.13881

Sellmeyer DE, Civitelli R, Hofbauer LC, et al. Skeletal Metabolism, Fracture Risk, and Fracture Outcomes in Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes. 2016 Jul;65(7):1757-66. doi: 10.2337/db16-0063.

Seo MR, Park SY, Park JS, et al. Spinous process fractures in osteoporotic thoracolumbar vertebral fractures. Br J Radiol. 2011;84(1007):1046-1049. doi:10.1259/bjr/32143781

Servitja S, Nogués X, Prieto-Alhambra D, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. Breast. 2012;21(1):95-101. doi:10.1016/j.breast.2011.09.001

Sewerynek E, Horst-Sikorska H, Stępień-Kłos W, et al. The role of counselling and other factors in compliance of postmenopausal osteoporotic patients to alendronate 70 therapy. Arch Med Sci. 2013;9(2):288-296. doi:10.5114/aoms.2013.34575

Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352(2):154-164. doi:10.1056/NEJMoa041943

Sheer RL, Barron RL, Sudharshan L, et al. Validated prediction of imminent risk of fracture for older adults. Am J Manag Care. 2020;26(3):e91–e97. doi: org/10.37765/ajmc.2020.42641

Sheikh HQ, Hossain FS, Khan S, et al. Short-term risk factors for a second hip fracture in a UK population. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2019;29(5):1055-1060. doi: 10.1007/s00590-019-02412-8.

Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10122):741-747. doi:10.1016/S0140-6736(17)32640-5

Shi TT, Min M, Zhang Y, et al. Depression and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Osteoporos Int. 2019;30(6):1157-1165. doi:10.1007/s00198-019-04951-6

Shih MS, Anderson C. Does "hepatic osteodystrophy" differ from peri- and postmenopausal osteoporosis? A histomorphometric study. Calcif Tissue Int. 1987;41(4):187-191. doi:10.1007/BF02555237

Shimodan S, Sato D, Takahashi K, et al. Ten years change in post-fracture care for hip fracture patients. J Bone Miner Metab. 2020;38(2):222–229. doi: 10.1007/s00774-019-01047-3

Shribman S, Torsney KM, Noyce AJ, et al. A service development study of the assessment and management of fracture risk in Parkinson's disease. J Neurol. 2014;261(6):1153-1159. doi:10.1007/s00415-014-7333-8

Silva BC, Costa AG, Cusano NE, et al. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. J Endocrinol Invest. 2011;34(10):801-10. doi: 10.3275/7925. PMID: 21946081; PMCID: PMC4315330.

SIMG Sicilia. 2016, Disponibile a: Https://www.simg.it/sicilia/frahs-il-nuovo-score-per-la-valutazione-del-rischio-di-frattura-osteoporotica/.

Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2000;27(11):2582-2589.

Skjødt MK, Khalid S, Ernst M, et al. Secular trends in the initiation of therapy in secondary fracture prevention in Europe: a multi-national cohort study including data from Denmark, Catalonia, and the United Kingdom. Osteoporos Int. 2020;31(8):1535-1544. doi:10.1007/s00198-020-05358-4

Smith MR, Goode M, Zietman AL, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. J Clin Oncol. 2004;22(13):2546-2553. doi:10.1200/JCO.2004.01.174

Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2005;23(31):7897-7903. doi:10.1200/JCO.2004.00.6908

Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. J Urol. 2006;175(1):136-139. doi:10.1016/S0022-5347(05)00033-9

Smith E, Hoy DG, Cross M, et al. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(8):1462-1469. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204680

Snow-Harter C, Whalen R, Myburgh K, et al. Bone mineral density, muscle strength, and recreational exercise in men. J Bone Miner Res. 1992;7(11):1291–1296. doi: 10.1002/jbmr.5650071108

Snyder BD, Cordio MA, Nazarian A, et al. Noninvasive Prediction of Fracture Risk in Patients with Metastatic Cancer to the Spine. Clin Cancer Res. 2009;15(24):7676-7683. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0420

Sobolev B, Sheehan KJ, Kuramoto L, et al. Risk of second hip fracture persists for years after initial trauma. Bone. 2015;75:72-76. doi:10.1016/j.bone.2015.02.003

Soles GL, Ferguson TA. Fragility fractures of the pelvis. Curr Rev Musculoskelet Med. 2012;5(3):222-228. doi:10.1007/s12178-012-9128-9

Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, et al. Osteoporosis medication use after hip fracture in U.S. patients between 2002 and 2011. J Bone Miner Res. 2014;29(9):1929-1937. doi:10.1002/jbmr.2202

Söreskog E, Ström O, Spångéus A, et al. Risk of major osteoporotic fracture after first, second and third fracture in Swedish women aged 50 years and older. Bone. 2020;134:115286. doi:10.1016/j.bone.2020.115286

Sosa M, Saavedra P, Gómez-de-Tejada MJ, et al. High prevalence of undiagnosed vertebral fractures in patients suffering from hip fracture at their hospital admission: weak concordance among observers. Aging Clin Exp Res. 2015;27(6):835-839. doi:10.1007/s40520-015-0365-9

Soubrier M, Dubost JJ, Boisgard S, et al. Insufficiency fracture. A survey of 60 cases and review of the literature. Joint Bone Spine. 2003;70(3):209-218. doi:10.1016/s1297-319x(03)00024-1

Souza RB, Borges CT, Takayama L, et al. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. Scand J Rheumatol. 2006;35(5):384-387. doi:10.1080/03009740600704296

Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, et al. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. Chest. 2000;117(2):476-481. doi:10.1378/chest.117.2.476

Spry NA, Taaffe DR, England PJ, et al. Long-term effects of intermittent androgen suppression therapy on lean and fat mass: a 33-month prospective study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013;16: 67–72.

Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, et al. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men?. J Am Geriatr Soc. 1991;39(8):766-771. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb02698.x

Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. Osteoporos Int. 2004;15(4):323-328. doi:10.1007/s00198-003-1548-3

Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(7):1373-1378. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205253

Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res. 2003;18(11):1947-1954. doi:10.1359/jbmr.2003.18.11.1947

Stubbs B. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia: considerations in relation to bone mineral density. J Psychiatr Ment Health Nurs. 2009;16(9):838-842. doi:10.1111/j.1365-2850.2009.01472.x

Stubbs B, De Hert M, Sepehry AA, et al. A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2014;130(6):470-486. doi:10.1111/acps.12313

Stubbs B, Gaughran F, Mitchell AJ, et al. Schizophrenia and the risk of fractures: a systematic review and comparative meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry. 2015;37(2):126-133. doi:10.1016/j.genhosppsych.2015.01.004

Suissa S, Baltzan M, Kremer R, et al. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(1):83-88. doi:10.1164/rccm.200305-640OC

Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B, et al. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017 Mar;9(3):67-74. doi: 10.1177/1759720X16687480.

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. 2014;32(4):337-350. doi:10.1007/s00774-014-0586-6

Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013;8(1-2):137. doi:10.1007/s11657-013-0137-0

Svedbom A, Borgstöm F, Hernlund E, et al. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures-results from the ICUROS. Osteoporos Int. 2018a;29(3):557-566. doi:10.1007/s00198-017-4317-4

Svedbom A, Borgström F, Hernlund E, et al. Quality of life after hip, vertebral, and distal forearm fragility fractures measured using the EQ-5D-3L, EQ-VAS, and time-trade-off: results from the ICUROS. Qual Life Res. 2018b;27(3):707-716. doi:10.1007/s11136-017-1748-5

Swart KMA, van Vilsteren M, van Hout W, et al. Factors related to intentional non-initiation of bisphosphonate treatment in patients with a high fracture risk in primary care: a qualitative study. BMC Fam Pract. 2018;19(1):141. doi:10.1186/s12875-018-0828-0

Szulc P, Seeman E, Duboeuf F, ete al. Bone fragility: failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2006;21(12):1856-63. doi: 10.1359/jbmr.060904. PMID: 17002580.

Szulc P. Bone turnover: Biology and assessment tools. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(5):725-738. doi:10.1016/j.beem.2018.05.003

Tanaka S, Kuroda T, Saito M, et al. Improvement of fracture risk assessment tool by lifestyle-related diseases. Osteoporosis Japan. 2013;21(4):723–726 (in Japanese).

Tanaka H, Ihana-Sugiyama N, Sugiyama T, et al. Contribution of Diabetes to the Incidence and Prevalence of Comorbid Conditions (Cancer, Periodontal Disease, Fracture, Impaired Cognitive Function, and Depression): A Systematic Review of Epidemiological Studies in Japanese Populations. J Epidemiol. 2019;29(1):1-10. doi:10.2188/jea.JE20170155

Tarantino U, Capone A, Planta M, et al. The incidence of hip, forearm, humeral, ankle, and vertebral fragility fractures in Italy: results from a 3-year multicenter study. Arthritis Res Ther. 2010;12(6):R226. doi:10.1186/ar3213

Tarantino U, Resmini G. La gestione delle fratture da fragilità ossea - Raccomandazioni per chirurghi ortopedici. 2011, Springer.

Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. J Orthop Traumatol. 2017;18(Suppl 1):3-36. doi:10.1007/s10195-017-0474-7

Tassorelli C, Berlangieri M, Buscone S, et al. Falls, fractures and bone density in Parkinson's disease - a cross-sectional study. Int J Neurosci. 2017;127(4):299-304. doi:10.1080/00207454.2016.1206897

Taylor AJ, Gary LC, Arora T, et al. Clinical and demographic factors associated with fractures among older Americans. Osteoporos Int. 2011;22(4):1263-74. doi: 10.1007/s00198-010-1300-8. Erratum in: Osteoporos Int. 2011;22(4):1275-6.

Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, et al. Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees With and Those Without Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71(7):1141-1146. doi:10.1002/art.40818

The Lancet Diabetes Endocrinology. Osteoporosis: a roadmap to close the treatment gap. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(11):833. doi:10.1016/S2213-8587(18)30292-4

Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, et al. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. J Bone Miner Res. 1996;11(2):293–297. doi: org/10.1002/jbmr.5650110219

Torres PAU, Cohen-Solal M. Evaluation of fracture risk in chronic kidney disease. J Nephrol. 2017;30(5):653-661. doi:10.1007/s40620-017-0398-6

Torsney KM, Noyce AJ, Doherty KM, et al. Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(10):1159-1166. doi:10.1136/jnnp-2013-307307

Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ. 2003 1;326(7387):469. doi: 10.1136/bmj.326.7387.469

Tsai CH, Chuang CS, Hung CH, Lin CL, Sung FC, Tang CH, Hsu HC, Chung CJ. Fracture as an independent risk factor of dementia: a nationwide population-based cohort study. Medicine (Baltimore). 2014 Nov;93(26):e188. doi: 10.1097/MD.0000000000000188. Erratum in: Medicine (Baltimore). 2016 Jul 29;95(30):e158e. PMID: 25474435; PMCID: PMC4616393.

Tschopp O, Boehler A, Speich R, et al. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. Am J Transplant. 2002;2(2):167-172. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.020208.x

Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2011;365(22):2110-2121. doi:10.1056/NEJMra1100359

Toth E, Banefelt J, Åkesson K, et al. History of Previous Fracture and Imminent Fracture Risk in Swedish Women Aged 55 to 90 Years Presenting With a Fragility Fracture. J Bone Miner Res. 2020;35(5):861–868. doi: org/10.1002/jbmr.3953

Trinh A, Wong P, Fahey MC, et al. Trabecular bone score in adults with cerebral palsy. Bone. 2018;117:1-5. doi:10.1016/j.bone.2018.09.001

Tseng OL, Spinelli JJ, Gotay CC, et al. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2018;10(4):71-90. doi:10.1177/1759720X18759291

Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. Bone. 1993;14(4):595-608. doi:10.1016/8756-3282(93)90081-k

Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. Osteoporos Int. 2002;13(2):97-104. doi:10.1007/s001980200000

Ulivieri FM, Piodi LP, Rinaudo L, et al. Bone strain index in the prediction of vertebral fragility refracture. Eur Radiol Exp. 2020;4(1):23. doi: 10.1186/s41747-020-00151-8

Uluçay C, Ozler T, Güven M, et al. Etiology of coxarthrosis in patients with total hip replacement. Acta Orthop Traumatol Turc. 2013;47(5):330-3. doi: 10.3944/aott.2013.3103.

Unnanuntana A, Rebolledo BJ, Khair MM, et al. Diseases affecting bone quality: beyond osteoporosis. Clin Orthop Relat Res. 2011;469(8):2194-206. doi: 10.1007/s11999-010-1694-9

US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;319(15):1592-1599. doi:10.1001/jama.2018.3185

Vacca A, Cormier C, Piras M, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. J Rheumatol. 2009;36(9):1924-1929. doi:10.3899/jrheum.081287

Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(3):215-225. doi:10.1159/000328760

Valtola A, Honkanen R, Kröger H, et al. Lifestyle and other factors predict ankle fractures in perimenopausal women: a population-based prospective cohort study. Bone. 2002;30(1):238-242. doi:10.1016/s8756-3282(01)00649-4

van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, et al. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. Curr Osteoporos Rep. 2010;8(3):131-7. doi: 10.1007/s11914-010-0022-3

van den Berg P, van Haard PMM, Geusens PP, et al. Challenges and opportunities to improve fracture liaison service attendance: fracture registration and patient characteristics and motivations. Osteoporos Int. 2019;30(8):1597-1606. doi:10.1007/s00198-019-05016-4

van der Jagt-Willems HC, de Groot MH, van Campen JP, et al. Associations between vertebral fractures, increased thoracic kyphosis, a flexed posture and falls in older adults: a prospective cohort study. BMC Geriatr. 2015;15:34. doi:10.1186/s12877-015-0018-z

van der Vet PCR, Kusen JQ, Rohner-Spengler M, et al. Secondary prevention of minor trauma fractures: The effects of a tailored intervention-an observational study. Arch Osteoporos. 2019;14(1):44. doi: org/10.1007/s11657-019-0595-0

van der Weijden MA, van der Horst-Bruinsma IE, van Denderen JC, et al. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. Osteoporos Int. 2012a;23(6):1683-1690. doi:10.1007/s00198-011-1766-z

van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. Clin Rheumatol. 2012b;31(11):1529-35. doi: 10.1007/s10067-012-2018-0

van Dort MJ, Geusens P, Driessen JH, et al. High Imminent Vertebral Fracture Risk in Subjects With COPD With a Prevalent or Incident Vertebral Fracture. J Bone Miner Res. 2018;33(7):1233-1241. doi:10.1002/jbmr.3429

van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. Ann Rheum Dis. 2009;68(1):99-102. doi:10.1136/ard.2008.092775

van Geel TA, Huntjens KM, van den Bergh JP, et al. Timing of subsequent fractures after an initial fracture. Curr Osteoporos Rep. 2010;8(3):118-122. doi:10.1007/s11914-010-0023-2

van Helden S, Cals J, Kessels F, et al. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. Osteoporos Int. 2006;17(3):348-354. doi:10.1007/s00198-005-2026-x

van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2000a;15(6):993-1000. doi:10.1359/jbmr.2000.15.6.993

van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. QJM. 2000b;93(2):105-111. doi:10.1093/qjmed/93.2.105

van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of fractures. Bone. 2000c;27(4):563-568. doi:10.1016/s8756-3282(00)00361-6

van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C, et al. Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. Br J Clin Pharmacol. 2001a;51(6):601-7. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.1385.x

van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2001b;16(3):581-588. doi:10.1359/jbmr.2001.16.3.581

van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. Osteoporos Int. 2002a;13(8):624-629. doi:10.1007/s001980200084

van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2002b;13(10):777-787. doi:10.1007/s001980200108

van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women. Bone. 2002c;31(4):508-514. doi:10.1016/s8756-3282(02)00848-7

van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. Gastroenterology. 2003a;125(6):1591-1597. doi:10.1053/j.gastro.2003.09.027

Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum. 2003b;48(11):3224-3229. doi:10.1002/art.11283

Varzi D, Coupaud SAF, Purcell M, Aet al. Bone morphology of the femur and tibia captured by statistical shape modelling predicts rapid bone loss in acute spinal cord injury patients. Bone. 2015;81:495-501. doi:10.1016/j.bone.2015.08.026

Vashishth D. The role of the collagen matrix in skeletal fragility. Curr Osteoporos Rep. 2007;5(2):62-66. doi:10.1007/s11914-007-0004-2

Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, et al. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. Osteoporos Int. 2004;15(2):160-167. doi:10.1007/s00198-003-1532-y

Velde NV, Wu EQ, Guo A, et al. The benefits of timely intervention with zoledronic acid in patients with metastatic prostate cancer to bones: a retrospective study of the US Veterans Affairs population. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011;14(1):79-84. doi:10.1038/pcan.2010.49

Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, et al. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. Spinal Cord. 1998;36(11):790-796. doi:10.1038/sj.sc.3100648

Vestergaard P, Tigaran S, Rejnmark L, Tigaran C, Dam M, Mosekilde L. Fracture risk is increased in epilepsy. Acta Neurol Scand. 1999 May;99(5):269-75. doi: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb00675.x. PMID: 10348155.

Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, et al. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. J Intern Med. 2003;254(5):486-493. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01219.x

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. J Intern Med. 2005a;257(4):374-384. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01467.x

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. Diabetologia. 2005b;48(7):1292-1299. doi:10.1007/s00125-005-1786-3

Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. Osteoporos Int. 2007;18(4):427-444. doi:10.1007/s00198-006-0253-4

Viapiana O, Fracassi E, Troplini S, Idolazzi L, Rossini M, Adami S, Gatti D. Sclerostin and DKK1 in primary hyperparathyroidism. Calcif Tissue Int. 2013 Apr;92(4):324-9. doi: 10.1007/s00223-012-9665-7. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23430197.

Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):557-582. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP

von Friesendorff M, Besjakov J, Akesson K. Long-term survival and fracture risk after hip fracture: a 22-year follow-up in women. J Bone Miner Res. 2008;23(11):1832-1841. doi:10.1359/jbmr.080606

Vosse D, van der Heijde D, Landewe R, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:770–4. doi:10.1136/ard.2005.044081

Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1839-1842. doi:10.1136/ard.2008.100503

Vranken L, Wyers CE, van den Bergh JPW, et al. The Phenotype of Patients with a Recent Fracture: A Literature Survey of the Fracture Liaison Service. Calcif Tissue Int. 2017;101(3):248-258. doi:10.1007/s00223-017-0284-1

Waldman SK, Brown C, Lopez de Heredia L, et al. Diagnosing and managing spinal injury in patients with ankylosing spondylitis. J Emerg Med. 2013;44(4):e315-e319. doi:10.1016/j.jemermed.2012.11.002

Walenkamp MM, Aydin S, Mulders MA, et al. Predictors of unstable distal radius fractures: a systematic review and meta-analysis. J Hand Surg Eur Vol. 2016;41(5):501-515. doi:10.1177/1753193415604795

Walker MS, Miller PJ, Namjoshi M, et al. Relationship between incidence of fracture and health-related quality-of-life in metastatic breast cancer patients with bone metastases. J Med Econ. 2013;16(1):179-189. doi:10.3111/13696998.2012.737883

Wallander M, Axelsson KF, Lundh D, et al. Patients with prostate cancer and androgen deprivation therapy have increased risk of fractures-a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). Osteoporos Int. 2019;30(1):115-125. doi:10.1007/s00198-018-4722-3

Walters S, Khan T, Ong T, et al. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. Clin Interv Aging. 2017;12:117-127. doi: 10.2147/CIA.S85551

Wang X, Shen X, Li X, et al. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone [published correction appears in Bone. 2003 Jan;32(1):107]. Bone. 2002;31(1):1-7. doi:10.1016/s8756-3282(01)00697-4

Wang YF, Teng MM, Chang CY, et al. Imaging manifestations of spinal fractures in ankylosing spondylitis. AJNR Am J Neuroradiol. 2005;26(8):2067-2076.

Wang TK, O'Sullivan S, Gamble GD, et al. Bone density in heart or lung transplant recipients--a longitudinal study. Transplant Proc. 2013;45(6):2357-2365. doi:10.1016/j.transproceed.2012.09.117

Wang X, Yan S, Liu C, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2016;27(4):1413-1423. doi:10.1007/s00198-015-3449-7

Wang HC, Lin CC, Lau CI, Chang A, Sung FC, Kao CH. Risk of accidental injuries amongst Parkinson disease patients. Eur J Neurol. 2014 Jun;21(6):907-13. doi: 10.1111/ene.12410. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24629012.

Wang P, Wang F, Gao YL, et al. Lumbar spondylolisthesis is a risk factor for osteoporotic vertebral fractures: a case-control study. J Int Med Res. 2018;46(9):3605-3612. doi:10.1177/0300060518776067

Wang P, Li Y, Zhuang H, et al. Influence of bone densitometry on the anti-osteoporosis treatment after fragility hip fracture. Aging Clin Exp Res. 2019;31(10):1525-1529. doi:10.1007/s40520-018-1094-7

Warriner AH, Patkar NM, Yun H, et al. Minor, major, low-trauma, and high-trauma fractures: what are the subsequent fracture risks and how do they vary?. Curr Osteoporos Rep. 2011;9(3):122-128. doi:10.1007/s11914-011-0064-1

Watanabe R, Tanaka T, Aita K, et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. J Bone Miner Metab. 2015;33(4):392-400. doi:10.1007/s00774-014-0605-7

Watanabe R, Tai N, Hirano J, et al. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Osteoporos Int. 2018;29(3):615-623. doi:10.1007/s00198-017-4314-7

Wei Y, Tian W, Zhang GL, et al. Thoracolumbar kyphosis is associated with compressive vertebral fracture in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2017;28(6):1925-1929. doi:10.1007/s00198-017-3971-x

Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol. 2005;16(4):579–84.

Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW, et al. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases -- a case-control study with 53,108 patients with fracture. J Rheumatol. 2010;37(11):2247-2250. doi:10.3899/jrheum.100363

Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. Eur Spine J. 2009;18(2):145-156. doi:10.1007/s00586-008-0764-0

Weycker D, Edelsberg J, Barron R, et al. Predictors of near-term fracture in osteoporotic women aged ≥65 years, based on data from the study of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2017;28(9):2565-2571. doi:10.1007/s00198-017-4103-3

WHO. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials of osteoporosis. Geneva (Switzerland). 1998, Disponibile a: Https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42088/9241545224_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

WHO. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. WHO; Geneva: 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010.

WHO. Report of a World Health Organization Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, No. 843. Geneva, 1994, Disponibile a: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

WHO. World Health Organization. Metrics: Disability-adjusted life year (DALY). 2018, Disponibile a: Https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.

Willett TL, Dapaah DY, Uppuganti S, et al. Bone collagen network integrity and transverse fracture toughness of human cortical bone. Bone. 2019;120:187-193. doi:10.1016/j.bone.2018.10.024

Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, et al. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72(6):721-725. doi:10.1136/jnnp.72.6.721

Wu CH, Tu ST, Chang YF, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. Bone. 2018;111:92-100. doi:10.1016/j.bone.2018.03.018

Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. . J Bone Miner Res. 2001;16(2):398-405. doi:10.1359/jbmr.2001.16.2.398

Xue AL, Wu SY, Jiang L, et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(36):e6983. doi:10.1097/MD.0000000000006983

Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral fractures in type 2 diabetic women. Calcif Tissue Int. 2007;80(6):353-358. doi:10.1007/s00223-007-9003-7

Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. J Bone Miner Res. 2009;24(4):702–709. doi:10.1359/jbmr.081207

Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1277–1284. doi:10.1210/jc.2011-2537

Yamanashi A, Yamazaki K, Kanamori M, et al. Assessment of risk factors for second hip fractures in Japanese elderly. Osteoporos Int. 2005;16(10):1239-1246. doi:10.1007/s00198-005-1835-2

Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(7):1130-1136. doi:10.2215/CJN.12871211

Yoshii I, Kitaoka K, Hashimoto K. Clinical characteristics of osteoporotic second hip fracture: From the data of Clinical Pathway with Regional Alliance in rural region in Japan. J Orthop Sci. 2019;24(5):836-841. doi:10.1016/j.jos.2018.12.029

Yuasa T, Maezawa K, Nozawa M, et al. Surgical outcome for hip fractures in patients with and without Parkinson's disease. J Orthop Surg (Hong Kong). 2013;21(2):151-153. doi:10.1177/230949901302100206

Yusuf AA, Matlon TJ, Grauer A, Barron R, Chandler D, Peng Y. Utilization of osteoporosis medication after a fragility fracture among elderly Medicare beneficiaries. Arch Osteoporos. 2016;11(1):31. doi:10.1007/s11657-016-0285-0

Zhang M, Li XM, Wang GS, et al. The association between ankylosing spondylitis and the risk of any, hip, or vertebral fracture: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(50):e8458. doi:10.1097/MD.0000000000008458

Zhao Y, Shen L, Ji HF. Alzheimer's disease and risk of hip fracture: a meta-analysis study. ScientificWorldJournal. 2012;2012:872173. doi:10.1100/2012/872173

Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2017;318(24):2466-2482. doi:10.1001/jama.2017.19344

Zhu M, Liang R, Pan LH, et al. Zoledronate for metastatic bone disease and pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. Pain Med. 2013;14(2):257-264. doi:10.1111/pme.12016

Zhu TY, Griffith JF, Au SK, et al. Incidence of and risk factors for non-vertebral and vertebral fracture in female Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a five-year cohort study. Lupus. 2014;23(9):854-861. doi:10.1177/0961203314528555

Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Gaudio A, et al. The utility of lumbar spine trabecular bone score and femoral neck bone mineral density for identifying asymptomatic vertebral fractures in well-compensated type 2 diabetic patients [published correction appears in Osteoporos Int. 2016 Jan;27(1):421. Ellen-Vainicher, C [Corrected to Eller-Vainicher, C]]. Osteoporos Int. 2016;27(1):49-56. doi:10.1007/s00198-015-3212-0

PARTE TERZA: QUESITI E RACCOMANDAZIONI

QUESITO 1

L'identificazione della fragilità come causa o concausa della frattura può migliorare la prognosi del paziente?

RACCOMANDAZIONE 1

Si raccomanda l'inquadramento del paziente al fine di identificare la fragilità come causa ovvero concausa della frattura corrente [raccomandazione forte, qualità delle prove alta].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Per rispondere al Quesito Clinico volto a valutare se l'identificazione della fragilità come causa o concausa della frattura possa migliorare la prognosi del paziente fratturato, è stata effettuata una prima ricerca sistematica in letteratura. Pertanto, è stata realizzata una revisione sistematica della letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL al 6 ottobre 2020, da cui sono stati individuati 4729 records. Tuttavia, poiché per motivi etici tali studi non sono realizzabili, non è stato possibile identificare articoli che confrontassero direttamente il rischio di rifrattura in pazienti fratturati con corretta diagnosi di frattura da fragilità, rispetto ai pazienti fratturati senza diagnosi di fragilità. A seguito di tali considerazioni, si è ipotizzato che per poter rispondere al Quesito Clinico fosse plausibile assumere come proxy dei pazienti correttamente diagnosticati i soggetti fratturati e trattati con farmaci anti-fratturativi, e come proxy dei pazienti non diagnosticati i soggetti fratturati ma non trattati.

Si è considerato come punto di partenza una revisione sistematica già pubblicata (Saito T, Sterbenz JM, Malay S, et al. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2017;28(12):3289-3300), pertanto, con l'obiettivo di aggiornarla, è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 2015 (ultimo anno considerato dalla revisione sistematica) al 20 ottobre 2020. Sono stati individuati 5967 records da cui sono state selezionate 17 referenze che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, rispettivamente 8 studi primari e 9 revisioni sistematiche da cui sono stati ulteriormente estratti 17 studi. Infine, dalla revisione sistematica di partenza sono stati estratti ulteriori 17 articoli e da hand-search sono stati individuati altri 4 studi, per un totale di 46 pubblicazioni considerate.

Gli studi inclusi sono controllati e randomizzati in cui il gruppo di controllo è rappresentato dal trattamento con placebo (Calcio e/o Vitamina D).

Si è valutato l'outcome relativo alla rifrattura nei pazienti trattati con farmaci anti-fratturativi (per cui si suppone abbiano ricevuto una corretta attribuzione della fragilità, considerata causa o concausa della frattura), rispetto ai pazienti non trattati (o trattati solamente con supplemento di Calcio e Vitamina D).

Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore del trattamento come evidenziato dalla ricerca in letteratura.

QUESITO 2

Quali caratteristiche operative e applicabilità mostrano gli strumenti diagnostici/algoritmi di valutazione del rischio?

RACCOMANDAZIONE 2

Si raccomanda l'uso degli strumenti di valutazione del rischio per una miglior definizione del rischio di frattura [raccomandazione forte, qualità delle prove moderata].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

La valutazione del rischio e dell'appropriatezza terapeutica dovrebbe essere effettuata attraverso un adeguato strumento, quale un algoritmo ampiamente validato in letteratura, o il FRAX, oppure un algoritmo da esso derivato, quale il DeFRA.

È stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 14 settembre 2011, per l'aggiornamento del medesimo Quesito Clinico elaborato dalla LG NICE (UK, CG146) che interessava lo strumento FRAX, al 7 dicembre 2020, da cui sono stati individuati 3441 records. La ricerca è stata realizzata impiegando le stesse banche dati, all'8 dicembre 2020, per i tool di predizione DeFRA e FRA-HS, da cui sono emersi 93 studi.

Sono stati selezionati 50 studi osservazionali che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto: 47 articoli per il FRAX, 2 studi per il DeFRA, 1 studio per il FRA-HS. Sono stati valutati i seguenti aspetti: discriminazione/calibrazione, sensibilità/specificità, area sotto la curva (AUC).

È stata valutata la validità del tool di predizione del rischio di frattura, riportando le caratteristiche operative di sensibilità e specificità. Ciò ha permesso di determinare la capacità predittiva dell'algoritmo valutando il rischio predetto di frattura a 10 anni (maggiore osteoporotica o del femore prossimale) rispetto alle fratture realmente osservate.

Aggiornando il Quesito Clinico del NICE (UK, CG146), sono state considerate diverse soglie, sia per le fratture maggiori osteoporotiche che per la frattura del femore prossimale, quali 3%, 5%, 10%, 20% e 30%. In generale si osserva come all'aumentare del cut-off (dal 3% al 30%) si registri una riduzione della sensibilità ed un aumento della specificità, i cui valori delle caratteristiche operative si mostrano solitamente più elevati considerando il FRAX con BMD rispetto all'applicazione del FRAX senza BMD.

Comparando i livelli di AUC per i tre strumenti di valutazione del rischio, risulta come per tutti gli strati della popolazione il FRAX abbia una capacità discriminatoria maggiore (di rischio di frattura maggiore osteoporotica o di frattura del femore prossimale a 10 anni) rispetto all'algoritmo italiano FRA-HS. Tuttavia, considerando la stima meta-analitica dell'algoritmo FRAX, la capacità

discriminatoria nel predire MOF nelle donne risulta essere superiore nell'algoritmo italiano DeFRA (71 [68-74] vs 74 [69-80]) che rappresenta, tuttavia, una ulteriore elaborazione del FRAX da cui deriva.

Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore di interventi che favoriscano la valutazione del rischio di frattura (maggiore osteoporotica o del femore prossimale) come evidenziato dalla ricerca in letteratura.

QUESITO 3

Come identificare i pazienti a rischio imminente di frattura?

RACCOMANDAZIONE 3.1

3.1 Si raccomanda al personale sanitario di considerare attentamente i seguenti fattori di rischio, per la predizione del rischio di frattura imminente risultati sia dalla rassegna sistematica della letteratura che dalla verifica empirica eseguita: età avanzata, pregresse fratture da fragilità (quantificandone il numero e la sede), diabete, malattie autoimmuni (quali artrite reumatoide, artrite psoriasica, sclerodermia, sclerosi multipla, lupus eritematoso sistemico), Parkinson, malattia infiammatoria intestinale, bronco pneumopatia cronico ostruttiva, malattia renale cronica e uso di corticosteroidi; oltre che i seguenti fattori di rischio risultati essere rilevanti dalla sola ricerca sistematica della letteratura: basso BMI, storia familiare di fratture, menopausa, demenza (es. morbo di Alzheimer) [raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa].

RACCOMANDAZIONE 3.2

3.2 Si suggerisce al personale sanitario di considerare infine i seguenti fattori di rischio ritenuti essere rilevanti dalla sola valutazione empirica effettuata con database amministrativi: genere, AIDS, grave disabilità motoria, altre malattie del connettivo, malattia vascolare periferica, blocco ormonale adiuvante [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane CENTRAL da cui sono stati individuati 35214 articoli. Inoltre, a seguito di una ulteriore ricerca manuale della letteratura, sono stati selezionati 46 studi per rispondere al seguente quesito clinico di interesse.

Oltre all'approccio precedente, è stata effettuata un'analisi circa il rischio di rifrattura imminente nei residenti in Lombardia con età tra i 40-90 anni, ricoverati e dimessi vivi per frattura ossea. Ogni fattore di rischio è stato analizzato e messo in relazione col rischio di rifrattura nei due anni successivi la frattura indice.

Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento o calcolo del rischio di frattura imminente (a 2 anni). Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore dell'intervento.

QUESITO 4

Quale strategia terapeutica, sia a breve che a lungo termine, risulta più efficace nel trattamento del paziente con frattura da fragilità?

RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti a più elevato o imminente rischio di rifrattura si raccomanda di pianificare un trattamento sequenziale da anabolico ad anti-riassorbitivo [raccomandazione forte, qualità delle prove moderata].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

I clinici coinvolti nel Panel hanno fornito un supporto, anche in termini di letteratura, che ha permesso di individuare, tramite hand search, una revisione sistematica, di cui si sono considerati eleggibili 13 articoli, e 4 pubblicazioni relative a clinical trial. Inoltre, poiché la pubblicazione più recente risultava datata al 2019, è stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 2019 al 22 febbraio 2021, da cui si sono individuati 381 records. Al fine di esaminare la miglior evidenza scientifica possibile, si sono considerati eleggibili i soli articoli relativi a clinical trial o revisioni sistematiche (n=2).

Sono state, così, individuate, in totale, 19 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto.

Gli studi analizzati per il presente Quesito Clinico hanno valutato cambiamento nella BMD rispetto al baseline e il rischio di frattura, a seguito di uno switch nella strategia terapeutica, passando da trattamento anabolico ad anti-riassorbitivo o viceversa.

Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore di interventi che favoriscano il trattamento sequenziale da anabolico ad anti-riassorbitivo come evidenziato dalla ricerca in letteratura.

QUESITO 5

È razionale interrompere il trattamento in un paziente ad alto rischio di rifrattura optando per la cosiddetta vacanza terapeutica per ridurre il rischio di eventi avversi?

RACCOMANDAZIONE 5.1

Si suggerisce ai professionisti sanitari di monitorare e incentivare l'alta aderenza e la persistenza al trattamento anti-fratturativo nei pazienti con frattura da fragilità [raccomandazione condizionata, qualità delle prove moderata].

RACCOMANDAZIONE 5.2

Nei pazienti con frattura da fragilità ad alto rischio di rifrattura, salvo che per gravi effetti avversi, si suggerisce di non interrompere il trattamento anti-fratturativo, sia esso definitivo o temporaneo [raccomandazione condizionata, qualità delle prove moderata].

RACCOMANDAZIONE 5.3

Si suggerisce che la riduzione del dosaggio o la sospensione temporanea di un trattamento a lungo termine con bisfosfonati sia valutata dallo specialista solamente quando le condizioni a lungo termine siano migliorate dal trattamento farmacologico e fino a una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio [raccomandazione condizionata, qualità delle prove moderata].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

È stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL al 13 novembre 2020, da cui sono stati individuati 4165 records. La ricerca è stata ripetuta, allargando la stringa di ricerca, al 25 novembre 2020 da cui sono emersi ulteriori 5992 studi.

Sono state selezionate 15 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto: 6 studi randomizzati controllati (RCT) e 9 osservazionali. Gli studi individuati permettono di rispondere alle seguenti comparazioni:

i) ***Aderenza al trattamento anti-fratturativo vs non aderenza***

ii) ***Persistenza al trattamento anti-fratturativo vs non persistenza (o discontinuità)***

iii) ***Trattamento anti-fratturativo continuo vs intermittente (o ciclico)***

Poiché i diversi autori hanno definito l'aderenza e la persistenza in modo eterogeneo, abbiamo adottato una metodologia che consiste nell'aggregare i risultati degli studi a condizione che la definizione dell'esposizione sia omogenea.

Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore di interventi che

favoriscano la continuità del trattamento farmacologico e che evitino per quanto possibile episodi di interruzione (vacanza) terapeutica come evidenziato dalla ricerca in letteratura.

QUESITO 6

È opportuno attivare modelli di clinical governance come specifici Fracture Liaison Services?

RACCOMANDAZIONE 6

È fortemente raccomandato che sistemi di cura multidisciplinari, come il Fracture Liaison Service, garantiscano la continuità assistenziale ospedale-territorio, per una corretta gestione del paziente con frattura da fragilità [raccomandazione forte, qualità delle prove moderata].

INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 10781 articoli. Sono state selezionate 35 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, di cui 30 studi primari e 5 revisioni sistematiche da cui sono stati estratti ulteriori 47 studi (di cui uno studio già considerato dalla LG SIGN).

Sono stati valutati outcome critici fra i soggetti afferenti ad un modello di clinical governance e non, quali: esame della BMD, inizio del trattamento anti-osteoporotico, aderenza al trattamento anti-osteoporotico, rischio di rifrattura, mortalità; e outcome importanti: qualità della vita.

Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore degli interventi che favoriscono la continuità assistenziale, come evidenziato dalla ricerca in letteratura: non sono infatti stati riportati effetti indesiderabili.

CQ1. Identificazione della fragilita' come causa o concausa della frattura
Appendice A. Quesito clinico e strategia di ricerca.

Obiettivo: L'identificazione della fragilità come causa o concausa della frattura può migliorare la prognosi del paziente?	
Popolazione	Pazienti con frattura non derivante da un trauma efficiente.
Intervento	Trattamento anti-fratturativo
Comparatore	Calcio e/o Vitamina D
Outcomes	Rifrattura a: - 12-18 mesi - 18-24 mesi - 3 anni - più di 3 anni
Esclusione	Pazienti con frattura da trauma maggiore
Stringa di ricerca	Databases: Medline, Embase, Cochrane Library Data: dal 2015 Lingua: Inglese, Italiano Disegno dello studio: RCTs o Revisioni Sistematiche di RCTs
Valutazione di qualità	Valutazione della qualità metodologica: strumento Cochrane per la valutazione del rischio di bias nei RCT e GRADE.
Analisi	Stratificazione per tempo di rifrattura, frattura al baseline e tipo di rifrattura Materiale supplementare: stratificazione secondo il numero di fratture vertebrali o tipo di frattura.

Search algorithm for Ovid MEDLINE

#1.:

(((wrist* or colles or radius or articulatio radiocarpea or carpus or carpal or radiocarp* or radial or forearm* or humerus or metacarp* or barton or monteggi* or ulna or ulnar or upper limb* or hip or hips or trochanteric or intertrochanteric or subtrochanteric or femoral neck or femur neck or spine or spinal or vertebra or vertebral or vertebrae or lumbar or shoulder* or glenohumeral or humeroscapular or scapulo humeral or proximal humeral) adj3 fractur*) or (exp hip fractures/ or spinal fractures/ or shoulder fractures/ or osteoporotic fractures/ or exp radius fractures/) or (fractures, bone/ and (exp wrist joint/ or exp spine/ or shoulder/ or shoulder joint/ or hip/))) and (exp osteoporosis/ or (osteoporo* or bone loss*))

#2:

"fragility fracture"[ti] OR "fragility fractures"[ti] OR "low energy fracture"[ti] OR "low energy fractures"[ti] OR "low-energy fracture"[ti] OR "low-energy fractures"[ti] OR "low trauma fracture"[ti] OR "low trauma fractures"[ti] OR "low-trauma fracture"[ti] OR "low-trauma fractures"[ti] OR "low energy trauma"[ti] OR "low-energy trauma"[ti] OR "low level trauma"[ti] OR "low-level trauma"[ti] OR "minor trauma fracture"[ti] OR "minor trauma fractures"[ti] OR "minor-trauma fracture"[ti] OR "minor-trauma fractures"[ti] OR "minor fracture"[ti] OR "minor fractures"[ti] OR "minor-fracture"[ti] OR "minor-fractures"[ti] OR "osteoporotic fracture"[ti] OR "osteoporotic fractures"[ti]

#3:

#1 OR #2

#4.:

exp bone density conservation agents/ or exp diphosphonates/ or exp calcitonin/ or exp selective estrogen receptor modulators/ or exp raloxifene hydrochloride/ or exp teriparatide/ or (exp antibodies, monoclonal/ and exp rank ligand/) or (aclasta or actonel or alend or alendro* or alovell or amgiva or aminodron* or aminobutane* or aminohexane* or aminohydroxy* or aminomux or aminopropane* or aminopropylidene* or aredia or aredronet or arendal or atelvia or belfosdil or benet or bifemelan or bifosa or binosto or bisphonal or bisphosphon* or bonapex or bondenza or bondronat* or bonefos or boniva or bonmax or bonviva or butedron* or calcitar or calciton* or calcitrin or cangrelor or celvista or cibalcin or cimadron* or clodron* or coldron* or cycloheptylaminomethylenebis or defixal or denosumab or dequest or destara or diadronel or dichlorometh* or didronal or didronat* or didronel or difosfonal or difosfen or dinol or diphos or diphosphon* or dronal or dronate or editron* or ehdp or endronax or ethane* or ethylenehydroxy* or ethylidenebisphosphon* or etibon or etidron* or eucalen or evista or fixopan or forsteo or forteo or fosalan or fosamax or fosmin or fosval or hedp or hexane* or hydroxyeth* or hydroxyhex* or hydroxyl* or iasibon or ibandron* or incadron* or kengreal or kengrexal or keoxifene or lidadronate or lodronat* or loxar or loxifen or marvil or maxibone or mebonat or medron* or medrotec or methane* or methanon* or methylene* or minodron* or neobon or neridron* or nerixia or olpadron* or oncalst or onclast or optinate or optruma or orazol or osdron or osdronat or oseotenk or osficar or oslene or ossiten or ostac or osteof* or osteopam or osteopor or osteosan or osteotop or osteovan or osticalcin or pamidronate or pamisol or panolin or parathar or parathormone* or parathyroid hormone* or porosal or prolia or propane* or propylidenediphosphon* or raloxifene or raxeto or reclast or ribastamin or risedron* or serm or serms or skelid or staporos or teiroc or teriparatide or thyreocalciton* or thyrocalciton* or tiludron* or tibolene or turpinal or voroste or xgeva or xidifon or xidiphone or xydiphon* or zoledron* or zomera or zometa or abaloparatide or "strontium ranelate" or bazedoxifene) or (bone resorpti* adj3 inhibitor*) or ((estrogen or oestrogen) adj3 receptor modulator*) or ((anti-resorpti* or anti-osteopor* or bone density) adj3 (drug* or agent* or medicin* or medication* or therap* or treatment*))

#5:

bisphosphonates[tiab] OR “etidronic acid”[tiab] OR “clodronic acid”[tiab] OR “pamidronic acid”[tiab] OR “alendronic acid”[tiab] OR “tiludronic acid”[tiab] OR “ibandronic acid”[tiab] OR “risedronic acid”[tiab] OR “zoledronic acid”[tiab] OR alendronate[tiab] OR risedronate[tiab] OR zoledronate[tiab] OR ibandronate[tiab] OR abaloparatide[tiab] OR teriparatide[tiab] OR denosumab[tiab] OR pamidronate[tiab] OR “strontium ranelate”[tiab] OR “selective estrogen receptor modulators”[tiab] OR SERM[tiab] OR bazedoxifene[tiab] OR raloxifene[tiab] OR ((treatment[ti] OR treated[ti] OR treat*[ti] OR untreated[ti] OR medication[ti] OR medications[ti] OR drug[ti] OR drugs[ti] OR therapy[ti] OR therapeutic[ti] OR "Therapeutics"[Mesh] OR antifracturative[ti]) AND (osteoporosis[ti] OR osteoporotic[ti] OR osteop*[ti]))

#6:

#4 OR #5

#7:

#3 AND #6

#8: 1,820 articles

#7 AND Filters: Humans, from 2015/1/1 - 2020/10/20

Search algorithm for EMBASE.com

#1:

'wrist fracture'/exp OR 'hip fracture'/exp OR 'spine fracture'/exp OR 'shoulder fracture'/exp OR 'fragility fracture'/exp OR 'radius fracture'/exp OR ((wrist* OR colle* OR radius OR 'articulatio radiocarpea' OR carpus OR carpal OR radiocarp* OR radial OR forearm* OR humerus OR metacarp* OR barton OR monteggi* OR ulna OR ulnar OR 'upper limb' OR 'upper limbs' OR hip OR hips OR trochanteric OR intertrochanteric OR subtrochanteric OR 'femoral neck' OR 'femur neck' OR spine OR spinal OR vertebra* OR lumbar OR shoulder* OR glenohumeral OR humeroscapular OR 'scapulo humeral' OR 'proximal humeral') NEAR/3 fractur*):ab,ti OR ('fracture'/exp AND ('wrist'/exp OR 'hip'/exp OR 'spine'/exp OR 'shoulder'/exp OR 'wrist injury'/de OR 'shoulder injury'/exp OR 'hip injury'/exp OR 'spine injury'/exp)) AND ('osteoporosis'/exp OR osteoporo*:ab,ti OR 'bone loss':ab,ti) OR

#2:

'fragility fracture'/exp

#3:

'low energy fracture'/exp

#4:

'low trauma fracture'/exp

#5:

'low energy trauma'/exp

#6:

“fragility fracture”:ti OR “fragility fractures”:ti OR “low energy fracture”:ti OR “low energy fractures”:ti OR “low-energy fracture”:ti OR “low-energy fractures”:ti OR “low trauma fracture”:ti OR “low trauma fractures”:ti OR “low-trauma fracture”:ti OR “low-trauma fractures”:ti OR “low energy trauma”:ti OR “low-energy trauma”:ti OR “low level trauma”:ti OR “low-level trauma”:ti OR “minor trauma fracture”:ti OR “minor trauma fractures”:ti OR “minor-trauma fracture”:ti OR “minor-trauma fractures”:ti OR “minor fracture”:ti OR “minor fractures”:ti OR “minor-fracture”:ti OR “minor-fractures”:ti OR “osteoporotic fracture”:ti OR “osteoporotic fractures”:ti

#7:

#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8:

'bone density conservation agent'/exp OR 'osteoporosis'/exp/dm_dt OR 'bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'calcitonin'/exp OR 'selective estrogen receptor modulator'/exp OR 'raloxifene'/exp OR 'denosumab'/exp OR 'parathyroid

hormone[1-34]'/exp OR ('osteoclast differentiation factor'/exp AND 'monoclonal antibody'/exp) OR abaloparatide:ab,ti OR (strontium ranelate):ab,ti OR bazedoxifene:ab,ti OR aclasta:ab,ti OR actonel:ab,ti OR alend:ab,ti OR alendro*:ab,ti OR alovell:ab,ti OR amgiva:ab,ti OR aminodron*:ab,ti OR aminobutane*:ab,ti OR aminohexane*:ab,ti OR aminohydroxy*:ab,ti OR aminomux:ab,ti OR aminopropane*:ab,ti OR aminopropylidene*:ab,ti OR aredia:ab,ti OR aredronet:ab,ti OR arendal:ab,ti OR atelvia:ab,ti OR belfosdil:ab,ti OR benet:ab,ti OR bifemelan:ab,ti OR bifosa:ab,ti OR binosto:ab,ti OR bisphonal:ab,ti OR bisphosphon*:ab,ti OR bonapex:ab,ti OR bondenza:ab,ti OR bondronat*:ab,ti OR bonefos:ab,ti OR boniva:ab,ti OR bonmax:ab,ti OR bonviva:ab,ti OR butedron*:ab,ti OR calcitar:ab,ti OR calciton*:ab,ti OR calcitrin:ab,ti OR cangrelor:ab,ti OR celvista:ab,ti OR cibalcin:ab,ti OR cimadron*:ab,ti OR clodron*:ab,ti OR coldron*:ab,ti OR cycloheptylaminomethylenebis:ab,ti OR defixal:ab,ti OR denosumab:ab,ti OR dequest:ab,ti OR destara:ab,ti OR diadronel:ab,ti OR dichlorometh*:ab,ti OR didronal:ab,ti OR didronat*:ab,ti OR didronel:ab,ti OR difosfonal:ab,ti OR difosfen:ab,ti OR dinol:ab,ti OR diphos:ab,ti OR diphosphon*:ab,ti OR dronal:ab,ti OR dronate:ab,ti OR editron*:ab,ti OR ehdp:ab,ti OR endronax:ab,ti OR ethane*:ab,ti OR ethylenehydroxy*:ab,ti OR ethylidenebisphosphon*:ab,ti OR etibon:ab,ti OR etidron*:ab,ti OR eucalen:ab,ti OR evista:ab,ti OR fixopan:ab,ti OR forsteo:ab,ti OR forteo:ab,ti OR fosalan:ab,ti OR fosamax:ab,ti OR fosmin:ab,ti OR fosval:ab,ti OR hedp:ab,ti OR hexane*:ab,ti OR hydroxyeth*:ab,ti OR hydroxyhex*:ab,ti OR hydroxyl*:ab,ti OR iasibon:ab,ti OR ibandron*:ab,ti OR incadron*:ab,ti OR kengreal:ab,ti OR kengrexal:ab,ti OR keoxifene:ab,ti OR lidadronate:ab,ti OR lodronat*:ab,ti OR loxar:ab,ti OR loxifen:ab,ti OR marvil:ab,ti OR maxibone:ab,ti OR mebonat:ab,ti OR medron*:ab,ti OR medrotec:ab,ti OR methane*:ab,ti OR methanon*:ab,ti OR methylene*:ab,ti OR minodron*:ab,ti OR neobon:ab,ti OR neridron*:ab,ti OR nerixia:ab,ti OR olpadron*:ab,ti OR oncalst:ab,ti OR onclast:ab,ti OR optinate:ab,ti OR optruma:ab,ti OR orazol:ab,ti OR osdron:ab,ti OR osdronat:ab,ti OR oseotenk:ab,ti OR osficar:ab,ti OR oslene:ab,ti OR ossiten:ab,ti OR ostac:ab,ti OR osteof*:ab,ti OR osteopam:ab,ti OR osteopor:ab,ti OR osteosan:ab,ti OR osteotop:ab,ti OR osteovan:ab,ti OR osticalcin:ab,ti OR pamidronate:ab,ti OR pamisol:ab,ti OR panolin:ab,ti OR parathar:ab,ti OR parathormone*:ab,ti OR 'parathyroid hormone':ab,ti OR 'parathyroid hormones':ab,ti OR porosal:ab,ti OR prolia:ab,ti OR propane*:ab,ti OR propylidenediphosphon*:ab,ti OR raloxifene:ab,ti OR raxeto:ab,ti OR reclast:ab,ti OR ribastamin:ab,ti OR risedron*:ab,ti OR serm:ab,ti OR serms:ab,ti OR skelid:ab,ti OR staporos:ab,ti OR teiroc:ab,ti OR teriparatide:ab,ti OR thyreocalciton*:ab,ti OR thyrocalciton* OR tiludron*:ab,ti OR tibolene:ab,ti OR turpinal:ab,ti OR voroste:ab,ti OR xgeva:ab,ti OR xidifon:ab,ti OR xidiphone:ab,ti OR xydiphon*:ab,ti OR zoledron*:ab,ti OR zomera:ab,ti OR zometa:ab,ti OR (bone NEAR/3 resorpti* NEAR/3 inhibitor*):ab,ti OR ((estrogen OR oestrogen) NEAR/3 receptor* NEAR/3 modulator*):ab,ti OR (('anti-resorption' OR 'anti-osteoporosis' OR 'anti-osteoporotic' OR 'bone density' OR osteopor* OR decalcificat*) NEAR/3 (drug* OR agent* OR medicin* OR medication* OR therap* OR treatment*)):ab,ti

#9:

#7 AND #8

#10:

#9 NOT (cancer*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR malignan*:ti OR neoplas*:ti OR carcinoma*:ti) NOT [medline]/lim NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)

#11: 2,879 articles

#10 AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)

Search algorithm for Cochrane Central Register of Controlled Trials

1:

((wrist* or colle* or radius or "articulatio radiocarpea" or carpus or carpal or radiocarp* or radial or forearm* or humerus or metacarp* or barton or monteggi* or ulna or ulnar or "upper limb" or "upper limbs" or hip or hips or trochanteric or intertrochanteric or subtrochanteric or "femoral neck" or "femur neck" or spine or spinal or vertebra* or lumbar or shoulder* or glenohumeral or humeroscapular or "scapulo humeral" or "proximal humeral") near/3 fractur*):ti,ab or [mh "hip fractures"] or [mh "spinal fractures"] or [mh "shoulder fractures"] or [mh "osteoporotic fractures"] or [mh "radius fractures"] or ([mh "bone fractures"] and ([mh "wrist joint"] or [mh spine] or [mh shoulder] or [mh "shoulder joint"] or [mh hip])) and ([mh osteoporosis] or (osteoporo* or "bone loss"):ti,ab)

#2:

MeSH descriptor: [Osteoporotic Fractures] explode all trees

#3:

MeSH descriptor: [Fractures, Spontaneous] explode all trees

#4:

(fragility fracture):ti OR (fragility fractures):ti OR (low energy fracture):ti OR (low energy fractures):ti OR (low-energy fracture):ti OR (low-energy fractures):ti OR (low trauma fracture):ti OR (low trauma fractures):ti OR (low-trauma fracture):ti OR (low-trauma fractures):ti OR (low energy trauma):ti OR (low-energy trauma):ti OR (low level trauma):ti OR (low-level trauma):ti OR (minor trauma fracture):ti OR (minor trauma fractures):ti OR (minor-trauma fracture):ti OR (minor-trauma fractures):ti OR (minor fracture):ti OR (minor fractures):ti OR (minor-fracture):ti OR (minor-fractures):ti OR (osteoporotic fracture):ti OR (osteoporotic fractures):ti OR (pathologic fracture):ti OR (pathological fractures):ti

#5:

#1 OR #2 OR #3 OR #4

#6:

[mh "bone density conservation agents"] or [mh osteoporosis/DT] or [mh diphosphonates] or [mh calcitonin] or [mh "selective estrogen receptor modulators"] or [mh "raloxifene hydrochloride"] or [mh teriparatide] or ([mh "antibodies, monoclonal"] and [mh "rank ligand"]) or (abaloparatide OR “strontium ranelate” OR bazedoxifene OR aclasta or actonel or alend or alendro* or alovell or amgiva or aminodron* or aminobutane* or aminohexane* or aminohydroxy* or aminomux or aminopropane* or aminopropylidene* or aredia or aredronet or arendal or atelvia or belfosdil or benet or bifemelan or bifosa or binosto or bisphonal or bisphosphon* or bonapex or bondenza or bondronat* or bonefos or boniva or bonmax or bonviva or butedron* or calcitar or calciton* or calcitrin or cangrelor or celvista or cibalcin or cimadron* or clodron* or coldron* or cycloheptylaminomethylenebis or defixal or denosumab or dequest or destara or diadronel or dichlorometh* or didronal or didronat* or didronel or difosfonal or difosfen or dinol or diphos or diphosphon* or dronal or dronate or editron* or ehdp or endronax or ethane* or ethylenehydroxy* or ethylidenebisphosphon* or etibon or etidron* or eucalen or evista or fixopan or forsteo or forteo or fosalan or fosamax or fosmin or fosval or hedp or hexane* or hydroxyeth* or hydroxyhex* or hydroxyl* or iasibon or ibandron* or incadron* or kengreal or kengrexal or keoxifene or lidadronate or lodronat* or loxar or loxifen or marvil or maxibone or mebonat or medron* or medrotec or methane* or

methanon* or methylene* or minodron* or neobon or neridron* or nerixia or olpadron* or oncalst or onclast or optinate or optruma or orazol or osdron or osdronat or oseotenk or osficar or oslene or ossiten or ostac or osteof* or osteopam or osteopor or osteosan or osteotop or osteovan or osticalcin or pamidronate or pamisol or panolin or parathar or parathormone* or "parathyroid hormone*" or porosal or prolia or propane* or propylidenediphosphon* or raloxifene or raxeto or reclast or ribastamin or risedron* or serm or serms or skelid or staporos or teiroc or teriparetide or thyreocalictron* or thyrocalciton* or tiludron* or tibolene or turpinal or voroste or xgeva or xidifon or xidiphone or xydiphon* or zoledron* or zomera or zometa):ti,ab or (bone resorpti* near/3 inhibitor*):ti,ab or ((estrogen or oestrogen) near/3 "receptor modulator*"):ab,ti or ((anti-resorpti* or anti-osteopor* or bone density or osteoporosis) near/3 (drug* or agent* or medicin* or medication* or therap* or treatment*)):ti,ab

#7:

#5 and #6

#8:

#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to Oct 2020

VALORI:

MEDLINE

"Attitude to Health"[Mesh] OR "Patient Participation"[Mesh] OR "Patient Preference"[Mesh] OR "Community Participation"[Mesh] OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh] OR preference*[tiab] OR patient choice[ti] OR patient value*[ti] OR health state values[tiab] OR point of view[tiab] OR users perspective*[tiab] OR users perspective*[tiab] OR user's perspective*[tiab] OR patient perce*[tiab] OR user perce*[tiab] OR users perce*[tiab] OR users perce*[tiab] OR user's perce*[tiab] OR patients view*[tiab] OR "utility value"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR “utility score”[tiab] OR “utility scores”[tiab] OR “preference score”[tiab] OR “preference scores”[tiab] OR "patients preference"[tiab] OR "patient preference"[tiab] OR "patients preferences"[tiab] OR "patient preferences"[tiab] OR "EuroQol 5D" [tiab] OR EuroQol5D[tiab] OR EQ5D [tiab] OR "EQ 5D" [tiab] OR SF6D [tiab] OR "SF 6D" [tiab] HUI [tiab] OR 15D[tiab]

EMBASE

'patients preference*':ti,ab OR 'patient preference*':ti,ab OR 'users perce*':ti,ab OR 'patients view*':ti,ab OR 'utility value*':ti,ab OR 'utility score*':ti,ab OR 'preference score*':ti,ab OR 'users perspective*':ti,ab OR 'patient perce*':ti,ab OR 'point of view*':ti,ab OR 'user perspective*':ti,ab OR 'patient value*':ti OR 'health state values':ti,ab OR 'patient choice*':ti,ab OR preference*:ti,ab

COCHRANE

“patient choice” OR "patient value*" OR ”health state values” OR “point of view” OR "users perspective*" OR "user perspective*" OR "patient perce*" OR “user perce*” OR “users perce*” OR “user's perce*” OR “patients view*” OR "utility value" OR "utility values" OR “utility score” OR “utility scores” OR “preference score” OR “preference scores” OR "patients preference" OR "patient preference" OR "patients preferences" OR "patient preferences" OR "EuroQol 5D" OR EuroQol5D OR EQ5D OR "EQ 5D" OR SF6D OR "SF 6D" HUI OR 15D

ACCETTABILITÀ/FATTIBILITÀ:

MEDLINE

"Patient Participation"[Mesh] OR "Patient Participation"[All fields] OR "Patient Participation"[Text word] OR "Patient Satisfaction"[Mesh] OR "Patient Satisfaction"[All fields] OR "Patient Satisfaction"[Text word] OR "Attitude to Health"[Mesh] OR "Attitude to Health"[All fields] OR "Attitude to Health"[Text word] OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh] OR "Patient Acceptance”[All fields] OR "Patient Acceptance”[Text word] OR "Feasibility Studies"[Mesh] OR feasibility[tiab] OR acceptability[tiab] OR satisfaction[tiab] OR acceptance[tiab] OR feasible[tiab] OR perspective[tiab] OR inequit*[tiab] OR equit*[tiab]

EMBASE

‘feasibility study’ OR ‘patient attitude’ OR ‘patient participation’ OR ‘attitude to health’ OR ‘patient satisfaction’ OR feasibility:ti,ab OR acceptability:ti,ab OR satisfaction:ti,ab OR acceptance:ti,ab OR feasible:ti,ab OR perspective:ti,ab OR inequit*:ti,ab OR equit*:ti,ab

COCHRANE

‘feasibility study’ OR ‘patient participation’ OR ‘attitude to health’ OR ‘patient satisfaction’ OR ‘patient acceptance’ OR feasibility:ti,ab OR acceptability:ti,ab OR satisfaction:ti,ab OR acceptance:ti,ab OR feasible:ti,ab OR perspective:ti,ab OR inequit*:ti,ab OR equit*:ti,ab

Appendice B. Tabelle delle caratteristiche degli studi inclusi ed esclusi.

Study	**Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk** **Boonen 2011**
Study type	Post-hoc analysis of **FREEDOM** (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months), a 3-yr, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.
Number of studies/ number of participants	N= 7808 (759 interest subgroup of patients with **prevalent vertebral fracture status**)
Countries and Settings	213 study sites worldwide
Funding	This work was supported by Amgen Inc.
Duration of study	3 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: 73.7 (5.2) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Postmenopausal **women** with osteoporosis were enrolled: ambulatory postmenopausal women with a BMD T-score less.

	Than -2.5 at the lumbar spine or total hip but not less than -4.0 at either site were eligible to enroll in this study. Women with 2 or more vertebral deformities could be eligible, as long as there were no severe vertebral deformities and at most two moderate vertebral deformities. For new **vertebral fractures** the higher-risk subgroups included women with the following: 1) 2 or more preexisting **vertebral fractures** of any degree of deformity, or one or more vertebral fracture of moderate or severe deformity, or both (prevalent vertebral fracture status); 2) a femoral neck BMD T-score of -2.5 or less; 3) both multiple and/or moderate or severe vertebral deformities and a femoral neck BMD T-score of -2.5 or less. For **hip fractures** the higher-risk subgroups included women: 1) 75 yr old or older; 2) with a femoral neck BMD T-score of -2.5 or less; 3) 75 yr old or older and with a femoral neck BMD T-score of -2.5 or less. Women who did not have the risk factor(s) specified were included in the lower-risk subgroups.
Intervention	In the subgroup of interest, subjects received **sc denosumab** (60 mg) (Intervention group, n=359) or placebo (Placebo group, n=343) every 6 months. All subjects received also a daily supplements of calcium (≥1000 mg) and vitamin D (≥400 IU).
Outcomes	The primary end point of FREEDOM study was the incidence of new vertebral fractures over 3 yr. This post hoc analysis evaluated fracture incidence in women with known risk factors for fractures including multiple and/or moderate or severe prevalent vertebral fractures, aged 75 yr or older, and/or femoral neck bone mineral density T-score of -2.5 or less.

Study	**Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis** **Palacios 2015**
Study type	A post-hoc analysis of **FREEDOM**, a 3-year international multicentre trial with a placebo-controlled, randomized, double-blind design
Number of studies/ number of participants	N=3,484
Countries and Settings	International multicentre study
Funding	This manuscript was funded by Amgen (Europe) GmbH and GlaxoSmithKline; the FREEDOM study was funded by Amgen Inc.
Duration of study	36 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: 73.2 (5) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	**Women** aged 60–90 years with a BMD T-score of less than −2.5 but not less than −4.0 at either the lumbar spine or total hip were eligible for inclusion in the study. Women with previous therapy for osteoporosis were eligible as long as they had not used intravenous bisphosphonates or strontium within the past 5 years; an oral bisphosphonate for more than 3 years; or parathyroid hormone or its derivatives, systemic hormone-replacement therapy, or selective estrogen-receptor modulators within 6 weeks before study enrollment. If they had taken bisphosphonates for less than 3 years, they were eligible after 12 months without treatment. Women were excluded if they had any severe or more than two moderate prevalent vertebral fractures.

	Incidence of fragility fracture was assessed in all FREEDOM subjects and in those with **prior fragility fracture** for the evaluation of secondary fragility fracture.
Intervention	Eligible subjects were randomized to subcutaneous injections of either **denosumab** 60 mg (Intervention group, n=1,742) or placebo (Placebo group, n=1,742) every 6 months for 36 months. All women received daily supplements containing at least 1000 mg of calcium and 400 IU of vitamin D.
Outcomes	Primary endpoint was the incidence of new vertebral fractures over 36 months, assessed on annual spine radiographs using the Genant semiquantitative method for diagnosis20. Secondary endpoints included the incidences of nonvertebral and hip fractures. In the subgroup of subjects with prior fragility fracture, the secondary fragility fracture efficacy was further evaluated by baseline age (≥ 75 years and < 75 years) and type of prior fragility fracture (vertebral or non-vertebral). Adverse events (AEs) were reported by physicians and were summarized by the prior fragility fracture subgroup.

Study	**The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies** **Kendler 2019**
Study type	Analysis on a placebo-controlled trial and its open label extension.
Number of studies/ number of participants	N= 710
Countries and Settings	International multicentre study
Funding	This study was funded by Amgen Inc.
Duration of study	3 years + extension for up to 7 years, for a total of up to 10 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: 73.2 (5.1) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	This post-hoc analysis compared subsequent osteoporotic fracture rates between **women** receiving denosumab during **FREEDOM** [1] or the Extension [2] with women receiving placebo during FREEDOM. Subsequent osteoporotic fracture was defined as a new vertebral fracture (including both radiographic and clinical vertebral fractures) or nonvertebral fracture that occurred after an initial on-study fracture in subjects who received at least two doses of investigational product (placebo or denosumab) during FREEDOM or two doses of denosumab during the Extension and who continued treatment post-fracture. [1] FREEDOM is an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eligible women were postmenopausal, 60–90 years old, with a lumbar spine or total hip BMD T-score less than − 2.5 at either site, but greater than or equal to − 4.0 at both locations. Eligible women could not have had any severe, or

	more than two moderate, vertebral fractures and were free of other secondary causes of bone loss. Randomization was 1:1 to subcutaneous placebo or 60 mg denosumab every 6 months for 3 years, with daily calcium (≥1 g) and vitamin D (≥ 400 IU) supplements. [2] in FREEDOM Extension eligible subjects were women who completed the FREEDOM study 3-year visit and did not discontinue or miss more than one dose of investigational product in either the denosumab or placebo arm. In the Extension, all participants were scheduled to receive subcutaneous open-label 60 mg denosumab every 6 months (± 1 month) with daily calcium and vitamin D. The Extension duration was for up to 7 years, for a total of up to 10 years of denosumab treatment from the start of the FREEDOM study.
Intervention	Participants were evaluated in three groups: FREEDOM placebo (Placebo group, n=438), FREEDOM **denosumab** (Intervention group, n=272), and combined denosumab. The combined denosumab group included subjects from the FREEDOM trial who received denosumab, subjects from the Extension long-term group who received denosumab, and subjects from the Extension crossover group who switched to denosumab during the Extension.
Outcomes	Multiple confirmed fractures with the same x-ray date (e.g., ulna and radius fractures) were counted as one fracture event. Nonvertebral fractures were reported and confirmed as they occurred throughout FREEDOM and the Extension. Vertebral fractures were confirmed from scheduled spine x-rays annually in FREEDOM and at years 2, 3, 5, and 7 in the Extension (i.e., years 5, 6, 8, and 10 from FREEDOM baseline). Clinical vertebral fractures were also confirmed from unscheduled spine x-rays throughout FREEDOM and the Extension.

Study	**Effects of Abaloparatide-SC on Fractures and Bone Mineral Density in Subgroups of Postmenopausal Women with Osteoporosis and Varying Baseline Risk Factors** **Cosman 2016**
Study type	Analysis of Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints (**ACTIVE**) Phase 3 trial Trial registration: Clinicaltrials.gov, NCT01343004.
Number of studies/ number of participants	N=1,645 (1,186 interest subgroup of patients with **previous vertebral or nonvertebral fracture**)
Countries and Settings	28 sites in 10 countries
Funding	This trial was funded by Radius Health, Inc.
Duration of study	3 years: March 2011-October 2014
Age, gender, ethnicity	Age (% <65; % 65-75; % ≥ 75): Intervention group: 18.4%, 62.7%, 18.8%; Placebo group: 19.6%, 62.4%, 18% Gender (% F): 100% Ethnicity: Note reported
Patient characteristics	Postmenopausal **women** aged 49 to 86 years were enrolled in the ACTIVE trial if they had a radiographically confirmed vertebral fracture or a history of nonvertebral fracture within the preceding 5 years, in addition to a BMD T-score ≤ -2.5 at the lumbar spine or hip or ≤ -2.0 for those above age 65 years. Women above age 65 years were also enrolled without prior fracture if they had a BMD T-score ≤ -3.0. Participants were subgrouped by confirmed radiographic vertebral fracture and prior nonvertebral fracture (yes vs no)

Intervention	Participants were randomized to blinded **abaloparatide**-SC 80 μg (Intervention group, n=824; with previous vertebral fracture n=177; with previous non vertebral fracture n=405) or blinded **placebo** (Placebo group, n=824; with previous vertebral fracture n=188; with previous nonvertebral fracture n=416) by daily subcutaneous.
Outcomes	BMD was measured at the total hip, femoral neck, and lumbar spine at baseline, 6, 12, and 18 months. New morphometric vertebral fractures were assessed, and nonvertebral fractures were confirmed and adjudicated by review of medical and radiographic records.

Study	**Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis** **Watts 2019**
Study type	Analysis of a multicenter, multinational, randomized controlled **ACTIVE** study (clinicaltrials.gov identifier: NCT01343004)
Number of studies/ number of participants	N=2,463 (509 interest subgroup of patients with **previous wrist fracture**)
Countries and Settings	28 sites in 10 countries
Funding	Funded by Radius Health, Inc.
Duration of study	18 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group 1: 68.7 (6.5); Intervention group 2: 68.8 (6.6); Placebo group: 68.9 (6.5) Gender (% F): 100% Ethnicity (% White, Asian, Black or African-American, Other): Intervention group 1: 79.8%, 16%, 2.8%, 1,5%; Intervention group 2: 78.9%, 16.7%, 2.9%, 1,5%; Placebo group: 80.5%, 15.5%, 3.2%, 0.8%
Patient characteristics	Postmenopausal **women**, ages 49 to 86 years, with osteoporosis as defined by prior radiographic vertebral fracture or recent (within 5 years of enrollment) nonvertebral fracture with a BMD T-score ≤−2.5 at the lumbar spine or femoral neck if age ≤ 65 years or≤−2.0 if age > 65 years. For those aged > 65 years, no prior fracture was required if the lumbar spine or femoral neck BMD T-score was ≤−3.0.

Intervention	Women were randomized 1:1:1 to receive double-blinded daily subcutaneous injections of **abaloparatide** 80 μg (Intervention group 1, n=824, subgroup of interest: n=178) or matching placebo (Placebo group, n=821, subgroup of interest: n=173), or open-label daily injections of **teriparatide** 20 μg (Intervention group 2, n=818, subgroup of interest: n=158) for 18 months. All women received supplements of 500 to 1000 mg/day calcium and 400 to 800 IU vitamin D based on regional standard of care.
Outcomes	The primary endpoint of ACTIVE was the incidence of new vertebral fractures from baseline to 18 months in women treated with abaloparatide compared with placebo. Between group comparisons of changes in BMD from baseline at the ultradistal and 1/3 radius, and the incidence of wrist fractures, were prespecified exploratory efficacy endpoints for abaloparatide versus placebo and abaloparatide versus teriparatide.

Study	**Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures** **Black 1996**
Study type	Fracture Intervention randomized double blind Trial
Number of studies/ number of participants	N=2,027
Countries and Settings	Participants were recruited from population-based listings in 11 metropolitan areas of the USA
Funding	This study was supported by funding from Merck Research Laboratories, Rahway, New Jersey, USA.
Duration of study	followed up for 36 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 70.7 (5.6); Placebo group: 71 (5.6) Gender (% F): 100% Ethnicity (% Caucasian, Asian, African-american): 97%, 1%, 1%
Patient characteristics	All **women** in the **Fracture Intervention Trial** were aged between 55 and 81 years at baseline, had been postmenopausal for at least 2 years, and had femoral neck BMD of 0·68 g/cm2 or less (QDR-2000 Hologic, Waltham, MA, USA), about 2·1 SDs below peak bone mass based on the manufacturer's normative data. The authors excluded women with peptic-ulcer disease (a single hospital admission for upper-gastrointestinal bleeding or two or more documented ulcers within the preceding 5 years), dyspepsia requiring daily treatment, abnormal renal function (serum creatinine >144 μmol/L), major medical problems that would be likely to preclude participation for 3 years, severe malabsorption syndrome, uncontrolled hypertension (blood pressure >210 mm Hg systolic or >105 mm Hg diastolic), myocardial infarction during the previous 6 months, unstable angina, or evidence of disturbed thyroid or parathyroid function. We also excluded women who had taken oestrogen or calcitonin within the preceding 6 months or bisphosphonates or sodium fluoride (>1 mg daily for 2 weeks or longer) at any time.

Intervention	Study participants were randomly assigned to receive **alendronate** (Intervention group, n=1,022) or placebo (Placebo group, n=1,005). The alendronate dose was increased from 5 mg to 10 mg for each participant at her 24-month clinic visit; the double-blinding was maintained.
Outcomes	New vertebral fractures, the primary endpoint, were defined by morphometry as a decrease of 20% (and at least 4 mm) in at least one vertebral height between the baseline and latest follow-up radiograph. Non-spine clinical fractures were confirmed by radiographic reports. New symptomatic vertebral fractures were based on self-report and confirmed by radiography.

Study	**Effect of Alendronate on Vertebral Fracture Risk in Women With Bone Mineral Density T Scores of –1.6 to –2.5 at the Femoral Neck: The Fracture Intervention Trial** **Quandt 2005**
Study type	A randomized, double-blind, placebo-controlled study
Number of studies/ number of participants	N= 940
Countries and Settings	At 11 clinical centers in the United States, the coordinating center for which was the University of California, San Francisco.
Funding	This research was supported by Merck Research Laboratories, Rahway, NJ.
Duration of study	From May 1992 to March 1997. Patients were followed up for up to 4.5 years (mean, 3.8 years).
Age, gender, ethnicity	Age (mean): Intervention group: 69.6; Placebo group: 70.2 Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	The trial had 2 arms: **FIT** I (n=2027) included women with a **vertebral fracture** at baseline, and FIT II (n=4432) included only women without a vertebral fracture. The current study population included women from FIT I and FIT II who had a diagnosis consistent with the World Health Organization (WHO) definition of osteopenia (a femoral neck BMD T score of –1.6 or less but greater than –2.5). Patients enrolled in FIT were women aged 55 to 80 years who had been postmenopausal for at least 2 years and had a femoral neck BMD of 0.68 g/cm2 or less measured by using densitometers (Hologic QDR-2000, Hologic Inc, Waltham, Mass).

Intervention	Patients in FIT I and FIT II were randomized to receive **alendronate** (for the interest subgroup: intervention group, n=484) or placebo (for the interest subgroup: placebo group, n=456). The dosage of alendronate was 5 mg/d for the first 2 years and 10 mg/d for the rest of the study. Women with existing vertebral fractures received alendronate for 3 years, whereas those who did not have a baseline vertebral fracture took the drug for between 4 and 4.5 years. All assessments were blinded to treatment allocation. Most patients in each treatment group (approximately 82%) had a baseline dietary calcium intake of less than 1000 mg/d. These patients were given a daily supplement that contained 500 mg of elemental calcium (as the carbonate salt) and 250 IU of vitamin D.
Outcomes	. Clinical vertebral fractures; . Radiographic vertebral fracture.

Study	**Natural History and Risk Factors for Adjacent Vertebral Fractures in the Fracture Intervention Trial** **Frankel 2013**
Study type	Subgroup analysis from the **FIT** Study, a large US multi-institutional randomized, placebo-controlled trial
Number of studies/ number of participants	N= 1950 (984 were treated with alendronate, and 966 with placebo).
Countries and Settings	Participants were recruited from 11 metropolitan areas of the USA using population-based listings
Funding	No funds were received in support of this work.
Duration of study	mean follow-up of 2.9 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Not reported Gender (% F): 100% Ethnicity: 98% Caucasian
Patient characteristics	Eligibility criteria for the FIT study required participating **females** to be 55- to 81-year old, have femoral neck bone mineral density (BMD) of 0.68 g/cm 2 or less, and to have been postmenopausal for at least 2 years. Exclusions were based on active serious peptic ulcer disease during the past year, recent history of abnormal renal function, uncontrolled hypertension, severe malabsorption, myocardial infarction during the previous 6 months, unstable angina, or medical problems that would interfere with participation for the 3- to 4-year study duration. Those who had used fluoride or bisphosphonates at any time in the past, or estrogen or calcitonin in the previous 6 months, were also excluded. To examine the natural history of new fractures adjacent to pre-existing fractures, we have restricted our analysis to data obtained from FIT on those females with **prevalent fractures** at baseline (N = 1950) and defined an

	adjacent-level fracture to be a new fracture occurring during the course of the FIT study at a level immediately above or below a prevalent fracture at baseline.
Intervention	For the 1950 FIT females with prevalent fractures at baseline, 984 were treated with **alendronate** (Intervention group), and the remaining 966 with placebo (placebo group).
Outcomes	New fractures adjacent to prevalent baseline fractures were coded and tabulated by group (alendronate vs placebo), both in total and by level from T4 to L3. Pre-treatment mean BMD (total hip, femoral neck, total spine) was also calculated by group. New adjacent-level VCF rates for the FIT study time period were calculated for each group separately and for the combined 1950 females.

Study	**Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial** **Ettinger 1999**
Study type	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (**MORE**) study, a multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled trial.
Number of studies/ number of participants	N=7,705 (2,304 interes subgroup of patients with existing vertebral fracture)
Countries and Settings	180 centers in 25 countries
Funding	The research was supported by a grant from Eli Lilly and Company.
Duration of study	The study began in 1994 and had up to 36 months of follow-up for primary efficacy measurements and not serious adverse events and up to 40 months of follow-up for serious adverse events.
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Study group 1: Intervention group: 65 (7); Placebo group: 65 (7) Study group 2: Intervention group: 68 (7); Placebo group: 69 (6) Gender (% F): 100% Ethnicity (% White): 95.7%
Patient characteristics	**Women** who were at least 2 years postmenopausal and had no severe or long-term disabling conditions but who had osteoporosis, defined as low bone mineral density or radio graphically apparent vertebral fractures. Study group 1 included those whose femoral neck or lumbar spine bone mineral density t score was below −2.5. Study group 2 included women who had low bone mineral density and 1 or more moderate or severe **vertebral**

	fractures or 2 or more mild vertebral fractures or who had at least 2 moderate fractures, regardless of their bone mineral density. Women were excluded if they had experienced bone disease other than osteoporosis, substantial postmenopausal symptoms or abnormal uterine bleeding, endometrial carcinoma, a history of or suspected breast carcinoma at any time, or a history of non-skin cancer in the previous 5 years; taken an androgen, calcitonin, or bisphosphonate within the previous 6 months; been taking oral estrogen within the previous 2 months; been receiving fluoride therapy for more than 3 months during the previous 2 years; undergone systemic glucocorticoid therapy for more than 1 month within the past year; taken anti-seizure drugs or pharmacologic doses of cholecalciferol; had a history of thromboembolic disorders within the last 10 years (except in association with an injury; experienced endocrine disorders requiring therapy (except for type 2 diabetes or hypothyroidism); had serum creatinine levels above 225 μmol/L (2.5 mg/dL); had active renal lithiasis, abnormal hepatic function, or untreated malabsorption; or consumed more than 4 al alcoholic drinks per day. In addition, we excluded women with pathologic fractures, those from whom satisfactory thoracic and lumbar radiographs could not be obtained, and those with fewer than 2 lumbar and 4 thoracic vertebrae that were evaluable.
Intervention	In the study group 2 (subgroup of interest), women were randomized to receive either placebo (Placebo group, n=770) or 1 of 2 dosage amounts of raloxifene (Intervention group, n=1,534 (769+765)). All women received daily supplements of 500 mg of calcium and 400 to 600 IU of cholecalciferol.
Outcomes	Incident vertebral fracture was determined radiographically at baseline and at scheduled 24- and 36-month visits. Nonvertebral fracture was ascertained by interview at 6-month-interim visits. Bone mineral density was determined annually by dual-energy x-ray absorptiometry.

Study	**Early Effects of Raloxifene on Clinical Vertebral Fractures at 12 Months in Postmenopausal Women With Osteoporosis** **Maricic 2002**
Study type	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (**MORE**) study, a multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled trial.
Number of studies/ number of participants	N=7,705
Countries and Settings	180 centers in 25 countries
Funding	Eli Lilly and Company, Indianapolis, Ind, provided funding for this study.
Duration of study	3 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group 1: 66.5 (7); Intervention group 2: 66.3 (7.1); Placebo group: 66.6 (7.1) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Postmenopausal **women** with osteoporosis, defined by a lumbar spine or femoral neck BMD T score at or below 2.5 and/or radiographically apparent prevalent vertebral fractures. For the present analysis, women were grouped according to the presence or absence of an adjudicated vertebral fracture at baseline. An adjudicated fracture was confirmed by means of at least 2 of 3 determinations, consisting of 2 independent semiquantitative assessments and 1 quantitative morphometric measurement.
Intervention	Women were randomized to treatment with **raloxifene hydrochloride** at 60 (Intervention group 1, n=2,557) or 120 (Intervention group 2, n=2,572) mg/d or an identical-appearing placebo (Placebo group, n=2,576).

	All women received daily supplements of calcium (500 mg) and cholecalciferol (400-600 IU).
Outcomes	. Incidence of new clinical vertebral fracture

Study	**Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial** **Delmas 2003**
Study type	Sub-group analysis of 3-year Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (**MORE**) clinical trial
Number of studies/ number of participants	N=614
Countries and Settings	180 sites in 25 countries
Funding	Eli Lilly and Company provided funding for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial.
Duration of study	3 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group 1: 70.6 (6); Intervention group 2: 69.7 (6); Placebo group: 70.7 (5.9) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial enrolled 7705 **women** with osteoporosis, as defined by low bone mineral density (femoral neck or lumbar spine BMD T-score ≤- 2.5) and/or radiographically apparent **vertebral fractures**, who were at least 2 years postmenopausal.
Intervention	Women were randomly assigned to **raloxifene** 60 mg/day (Intervention group 1, n=197), raloxifene 120 mg/day (Intervention group 2, n=221), or an identically appearing placebo (Placebo group, n=196). All women received a daily calcium (500 mg) and vitamin D (400 to 600 IU) supplement.

Outcomes	The primary efficacy endpoint was the incidence of new vertebral fractures determined in the core treatment phase from baseline to 3 years. The relative risk of new vertebral and non-vertebral fractures at 3 years was determined in the subset of women with baseline vertebral fractures in the most severe category (n=614).

Study	**Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study** **Siris 2005**
Study type	CORE was a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical trial in which a subset of women randomized in the 4-year MORE trial participated in a 4-year follow-up to **MORE**.
Number of studies/ number of participants	N=4,011 (1,425 interest subgroup of patients with prevalent vertebral fractures) All participants (N=6,511) randomized in MORE at these 130 sites were eligible for the study, and 4,011 chose to enroll in CORE.
Countries and Settings	Of the 180 study sites participating in MORE, 130 sites in 24 countries chose to participate in CORE
Funding	Eli Lilly and Company funded the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study.
Duration of study	8 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group 1: 65.7 (6.88); Placebo group: 65.9 (6.7) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	**Women** ≤80 years of age who had osteoporosis and were at least 2 years postmenopausal were eligible for the MORE trial. Osteoporosis was defined by the presence of a radiographic **vertebral fracture** or by a lumbar spine or femoral neck BMD T-score equal to or less than −2.5 using the manufacturer's reference database.
Intervention	Women randomized to receive raloxifene 60 or 120 mg/day in MORE were assigned to receive **raloxifene** 60 mg/day (Intervention group, n=2,725, subgroup of interest: n=1,005) in CORE, and those randomized to placebo (Placebo group, n=1,286, subgroup of interest: n=420) continued with placebo in CORE.

	All CORE participants received elemental calcium (500 mg/day) and vitamin D (400–600 IU/day) supplements.
Outcomes	. Assessment of nonvertebral fracture; . BMD assessment

Study	Benefits and risks of raloxifene by vertebral fracture status Sontag 2010
Study type	Sub-study of the **MORE** trial, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Number of studies/ number of participants	N=1,911
Countries and Settings	180 sites in 25 countries
Funding	This study was supported by Lilly USA, LLC.
Duration of study	4 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 68.3 (6.6); Placebo group: 68.6 (6.3) Gender (% F): 100% Ethnicity (% Caucasian): Intervention group: 96.4%; Placebo group: 95.4%
Patient characteristics	The MORE trial was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of postmenopausal **women** with osteoporosis conducted at 180 sites in 25 countries. Patients were enrolled into two sub-studies. One sub-study included patients whose femoral neck or lumbar spine BMD T-score was less than or equal to -2.5. The other sub-study included patients with low BMD and one or more moderate or severe vertebral fractures or two or more mild vertebral fractures, or who had at least two moderate fractures regardless of their BMD. In the present report, **prevalent vertebral fracture** status was based upon the adjudicated fracture determination.
Intervention	Study participants were stratified by site and randomly assigned by a central computer program to receive **raloxifene** 60 mg/day (Intervention group, n=975) or placebo (Placebo group, n=936). All women were provided with supplements containing 500 mg of calcium and 400–600 IU of vitamin D/day.

Outcomes	In the MORE trial, the primary efficacy outcome was vertebral fracture. Breast cancer and safety were secondary outcomes.

Study	**Effects of Risedronate treatment on Vertebral and Nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial** **Harris 1999**
Study type	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study
Number of studies/ number of participants	N=2,458
Countries and Settings	110 study centers (office-based practices, academic research centers, and regional osteoporosis clinics) in North America
Funding	This research was supported by Prcter & Gamble Pharmaceuticals and Hoechst Marion Roussel
Duration of study	4 years: Between December 1993 and January 1998
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group 1: 69 (7.7); Intervention group 2: 69 (7.1); Placebo group: 68 (7.2) Gender (% F): 100% Ethnicity (% White): 96%
Patient characteristics	Ambulatory **women** were eligible for the study if they were no older than 85 years, if 5 years had elapsed since natural or surgical menopause, and if they had either 2 or more radiographically identified **vertebral fractures** (T4-L4, inclusive) or 1 vertebral fracture and low lumbar-spine (l1-L4) BMD (T-score < -2). Women were excluded if they had conditions that might interfere with the evaluation of spinal bone loss, or if they had received drugs known to affect bone metabolism (calcitonin, calcitriol, cholecalciferol supplements within 1 month prior to study entry; anabolic steroids, estrogen or estrogen-related drugs, or progestin within 3 months; or bisphosphonates, fluoride, or subcutaneous estrogen implants within 6 months).

Intervention	Subjects were randomly assigned to receive oral treatment for 3 years with **risedronate** (2.5 or 5 mg/d) (Intervention group 1, n=817; Intervention group 2, n=821) or placebo (Placebo group, n=820). All participants received a calcium supplement equivalent to 1000 mg of elemental calcium daily, to be taken with the evening meal. Subjects with low serum 25-hydroxyvitamin D levels at baseline (<40 nmol/L) also received cholecalcifeol supplementation (up to 500 IU/d).
Outcomes	. Incidence of new vertebral fractures; . Worsening vertebral fractures; . BMD; . Other efficacy measurements (radiographically confirmed nonvertebral fractures, biochemical markers of bone turnover); . Safety evaluation (vital signs, standard hematology and clinical chemistry tests, endoscopy)

Study	**Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis** **Reginster 2000**
Study type	Randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel-group study (**VERT** study)
Number of studies/ number of participants	N=1,226
Countries and Settings	80 European and Australian centers.
Funding	This study was supported by Procter & Gamble Pharmaceuticals and Hoechst Marion Roussel.
Duration of study	The study duration was 3 years, the risedronate 2.5 mg group was discontinued after 2 years,
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 2.5 mg: 71 (6.9), 5 mg: 71 (7); Placebo group: 71 (7) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Ambulatory **women** up to 85 years old and at least 5 years postmenopausal were eligible if they had at least two radiographically confirmed **vertebral** (T4–L4) **fractures**. Exclusion criteria included conditions that might interfere with evaluation of spinal osteoporosis, and use of calcitonin, calcitriol or vitamin D supplements within 1 month, anabolic steroids, estrogen, estrogen-related drugs or progestogen within 3 months, or bisphosphonates, fluoride or subcutaneous estrogen implant within 6 months. Women were not excluded because of previous or current gastrointestinal illness or use of medications associated with gastrointestinal intolerance, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or aspirin.

Intervention	Patients were randomized to receive **risedronate** 2.5 (Intervention group, n=410) or 5 mg/day (Intervention group, n=408), or placebo (Placebo group, n=408). Patients were instructed to take their medication with 240 ml water, 30–60 min before breakfast. All patients received calcium 1000 mg/day in a single dose with lunch or the evening meal and up to 500 IU/day vitamin D if baseline 25-hydroxyvitamin D levels were below 40 nmol/l.
Outcomes	. Vertebral fractures incidence over 3 years; . BMD; . Patient-reported adverse events

Study	**Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture** **Kanis 2005**
Study type	The **VERT**-MN and VERT-NA trials were randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical studies with similar protocols
Number of studies/ number of participants	N=1,802
Countries and Settings	North American, Europe and Australia
Funding	Not reported
Duration of study	3 years of follow-up
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 69 (7.4); Placebo group 69 (7.2) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	The VERT-MN was conducted in Europe and Australia and enrolled postmenopausal **women** with at least two prevalent **vertebral fractures**. The North American trial (VERT-NA) enrolled postmenopausal women with either low lumbar spine BMD (T-score ≤-2 SD) and one radiographically confirmed prevalent vertebral fracture or at least two prevalent vertebral fractures irrespective of BMD. In both trials, patients were required to be ambulatory, <85 years of age, and at least 5 years postmenopausal. Those patients enrolled because of low lumbar spine BMD and one prevalent vertebral fracture were excluded.
Intervention	Study participants were randomly assigned to receive **risedronate** (5 mg) (Intervention group, n=910) or placebo (Placebo group, n=892).

	All patients received calcium supplementation (1,000 mg/daily). Patients with baseline serum 25-hydroxyvitamin D levels <16 mg/ml (40 nmol/l) received vitamin D supplementation (up to 500 IU/daily).
Outcomes	The aim of the current study was to examine the effects of intervention in patients identified solely on the basis of a prior fragility fracture, without BMD as an inclusion criterion.

Study	**Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study** **Reginster 2005**
Study type	Double-blind placebo-controlled 5-yr study
Number of studies/ number of participants	N=5,091 (1,224 interest subgroup of patient with **at least one vertebral fracture**)
Countries and Settings	75 centers in 11 European countries and in Australia
Funding	This study was supported by Laboratoires Servier.
Duration of study	5 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: intervention group: 76.7 (5); Placebo group: 76.8 (5) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Ambulatory postmenopausal **women** were eligible in the study: 1) if they had a femoral neck bone mineral density (BMD) 0.600 g/cm2 or less (measured with Hologic instruments), corresponding to a T-score less than -2.5 according to the centralized normative data (D. O. Slosman); 2) were 74 yr or older, or aged between 70 and 74 yr but with one additional fracture risk factor (i.e. **history of osteoporotic fracture after menopause**, residence in a retirement home, frequent falls, or a maternal history of osteoporotic fractures of the hip, spine, or wrist).

	Exclusion criteria were: diseases interfering with bone metabolism or use of anti-osteoporotic treatments (bisphosphonates taken for more than 14 d within the previous year; estrogen, calcitonin, fluoride salts, calcitriol, or 1-α-vitamin D taken for more than 1 month during the previous 6 months).
Intervention	Patients were randomly assigned to receive either 2 g/d **strontium ranelate** (Intervention group, n=587) or placebo powder (Placebo group, n=637) for 5 yr. All women received daily supplements of calcium and vitamin D.
Outcomes	. incidence of nonvertebral fractures; . BMD; . Blood, urine samples and biochemical tests.

Study	**Once-weekly teriparatide reduces the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks: subgroup analysis of the Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial** **Nakano 2014**
Study type	Subgroup analyses from the **TOWER** trial, a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled trial
Number of studies/ number of participants	N=542
Countries and Settings	Japan
Funding	This study was supported by Asahi Kasei Pharma Corporation.
Duration of study	72 weeks
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group, 75.3 (5.8); Placebo Group, 75.4 (5.8) Gender (% F): 95.8% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	The TOWER trial subjects included **men** and postmenopausal **women** with primary osteoporosis between 65 and 91 years of age, who had **one to five vertebral fractures**, and low BMD (T-score\-1.67) at the lumbar spine (L2–L4), femoral neck, total hip, or distal radius.
Intervention	Subjects were randomly assigned to receive weekly subcutaneous injections of placebo (Placebo group, n=281) or 56.5 lg of **teriparatide** (human parathyroid hormone [1–34]) (Intervention group, n=261) for 72 weeks. All subjects received daily oral supplements of calcium 610 mg, vitamin D 400 IU, and magnesium 30 mg.
Outcomes	Vertebral fracture from T4 to L4 was defined by a semiquantitative (SQ) and quantitative morphometric method using X-ray pictures of the thoracic and lumbar spine taken at baseline, 24, 48, and 72 weeks. Incident vertebral fracture assessment was conducted by an independent committee of three experts who were blinded to the

	treatment. Incident vertebral fracture was defined as a vertebral fracture that was normal (SQ grade 0) at baseline of the original trial

Study	**Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture** **Lyles 2007**
Study type	The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (**HORIZON**) Recurrent Fracture Trial was an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (ClinicalTrials.gov number, NCT00046254)
Number of studies/ number of participants	N=2,127
Countries and Settings	24 countries in North America, South America, and Europe including a variety of cultural, ethnic and racial groups
Funding	Supported by Novartis
Duration of study	Patients were monitored for up to 5 years with quarterly telephone interviews and yearly clinic visits. The median follow-up was 1.9 years.
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 74.4 (9.48); Placebo group: 74.6 (9.86) Gender (% F): Intervention group: 76.7%; Placebo group: 75.5% Ethnicity (% White, Hispanic, Black, Other): Intervention group: 91.4%, 6.6%, 0.6%, 1.5%; Placebo group: 90.9%, 6.6%, 0.6%, 1.1%
Patient characteristics	**Men** and **women** 50 years of age or older were eligible for inclusion within 90 days after surgical repair of a **hip fracture** sustained with minimal trauma (i.e., a fall from standing height or a lower height). Additional enrollment criteria included being ambulatory before the hip fracture and having both legs. Exclusion criteria were previous hypersensitivity to a bisphosphonate, a potential for pregnancy, a calculated creatinine clearance of less than 30 ml per minute, a corrected serum calcium level of more than 11.0 mg per

	deciliter (2.8 mmol per liter) or less than 8.0 mg per deciliter (2.0 mmol per liter), active cancer, metabolic bone disease other than osteoporosis, and a life expectancy of less than 6 months in the investigator's judgment.
Intervention	Patients were randomly assigned to receive either **zoledronic** acid by intravenous infusion (Intervention group, n=1,065) or placebo infusion (Placebo group, n= 1,062) during a 15-minute period. Study drugs were infused within 90 days after the surgical repair of a hip fracture and every 12 months thereafter for the duration of the study. Thereafter, all patients received daily supplementation with oral calcium (1000 to 1500 mg) and vitamin D (800 to 1200 IU).
Outcomes	The primary end point was a new clinical fracture, excluding facial and digital fractures and fractures in abnormal bone. Secondary end points included the change in bone mineral density in the nonfractured hip, as measured annually with dualenergy x-ray absorptiometry; new vertebral, nonvertebral, and hip fractures; and prespecified safety end points, including death.

Study	**Effects of Raloxifene on Fracture Risk in Postmenopausal Women: The Raloxifene Use for The Heart Trial** **Ensrud 2008**
Study type	Analysis of The Raloxifene Use for The Heart (**RUTH**) trial, a global multicentre randomized placebo-controlled trial
Number of studies/ number of participants	N= 10,101
Countries and Settings	177 sites in 26 countries
Funding	This study was funded by Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA.
Duration of study	Between 1998 and 2000
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 67.5 (6.6); Placebo group: 67.5 (6.7) Gender (% F): 100% Ethnicity (% White): Intervention group: 84; Placebo group: 84
Patient characteristics	Eligible women were ≥55 yr of age, ≥1 yr postmenopausal, and had established coronary heart disease (CHD) or were at high risk for CHD.
Intervention	Eligible women were randomly assigned to **raloxifene** 60 mg/d orally (Intervention group, n=5,044) or to identical-appearing placebo (Placebo group, n=5,057).
Outcomes	The two primary objectives of RUTH were to determine the effects of raloxifene on the incidence of coronary events and invasive breast cancer. An a priori secondary objective was to determine the effects of raloxifene on fractures in a population with or at risk for CHD not selected for osteoporosis or low BMD.

Study	**Effects of Salmon Calcitonin on Trabecular Microarchitecture as Determined by Magnetic Resonance Imaging: Results From the QUEST Study** **Chesnut 2005**
Study type	Double-blind, placebo-controlled trial
Number of studies/ number of participants	N=91
Countries and Settings	A single study site, UWMC–ORG, Seattle, WA, USA
Funding	This study was funded by grants from Novartis Pharmaceuticals.
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 67.3 (8); Placebo group: 67.6 (8.2) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	White, Asian, or Hispanic **women** were eligible to participate if they were postmenopausal for at least 5 year and with at least 1 to 5 prevalent thoracic or lumbar **vertebral** compression **fractures,** a lumbar spine BMD T-score of < 0, and no history of hip fracture. Women with a history of diseases or receiving medications known to affect bone metabolism were excluded, as were women currently or previously treated with calcitonin, hormone replacement therapy, selective estrogen receptor modulators (SERMs) such as raloxifene, or PTH.
Intervention	Participants were assigned to receive **salmon calcitonin** nasal spray (Intervention group, n=46) at a daily dose of 200 IU (Miacalcin Nasal Spray; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, USA) or placebo nasal spray (Placebo group, n=45), using a computer-generated 1:1 randomization.

	All participants received one 500 mg calcium carbonate tablet daily.
Outcomes	Study subjects were seen at baseline and at months 1, 2, 3, 6, 12, 18, and 24 of the 2-year study. - Markers of bone turnover (serum bone-specific alkaline phosphatase, serum C- and N-telopeptide, urinary N-telopeptide/creatinine) were obtained at baseline, 2 weeks, and 1, 2, 3, 6, 12, and 24 months; lumbar spine, hip, os calcis; - wrist BMD by DXA measurements was obtained at baseline and 1 and 2 years; - MRI determinations at wrist, hip, and os calcis were obtained at baseline and 1 and 2 years; - X-rays of the thoracic and lumbar spine, iliac crest bone biopsies, and routine blood hematology/chemistry screening and safety parameters, (hemoglobin, calcium, phosphorus, creatinine, PTH, vitamin D) were obtained at baseline and at 2 years.

Study	**A Randomized, Placebo-Controlled Study of Romosozumab for the Treatment of Hip Fractures** **Schemitsch 2020**
Study type	Phase-2, multicenter, international, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. (NCT01081678)
Number of studies/ number of participants	N= 332
Countries and Settings	63 sites in 22 countries
Funding	This study was funded by Amgen, Inc. and UCB Pharma.
Duration of study	Between June 2010 and January 2013
Age, gender, ethnicity	Age [mean (range)]: Intervention group: 79 (55-94); Placebo group: 78 (55-91) Gender (% F): Intervention group: 66.3%; Placebo group: 75.3% Ethnicity (% White, Asian, Black, Hispanic): Intervention group 83.5%, 15.2%, 0.4%, 0.8%; Placebo group 86.5%, 13.5%, 0%, 0%
Patient characteristics	Patients with an acute, unilateral, low-energy hip fracture (sustained from a standing height or less) and treated with open reduction and internal fixation. Patients received 3 subcutaneous injections of **romosozumab** or a placebo postoperatively on day 1 and at weeks 2, 6, and 12. All patients took 50,000 IU of vitamin D once postoperatively and ≥1,000 mg of calcium and ≥800 IU of vitamin D daily from the time of screening to week 36. Eligible patients were 55 to 95 years old and had a radiographically confirmed primary, acute, unilateral, low-energy intertrochanteric or femoral neck fracture amenable to repair by internal fixation. Exclusion criteria included severe lower extremity osteoarthritis, a preinjury inability to rise independently from an armchair or walk

	200 m, use of bone grafts or substitutes at the time of fracture fixation, major polytrauma or substantial axial trauma, and a pathological fracture or history of metabolic or bone disease (except osteoporosis).
Intervention	An interactive voice response system was used to randomize patients 2:3:3:3 to receive 70, 140, or 210 mg of **romosozumab** (Intervention group, n=243) or a placebo (Placebo group, n=89). All participants and study personnel were blinded to the type of treatment.
Outcomes	- For efficacy: Timed "Up&Go" (TUG) Scores by visit, Time to radiographic evidence of healing, Radiographic Union Scale for Hip (RUSH) Score by visit, Harris Hip Score (HHS), Visual Analog Scale (VAS) Hip Pain; - For safety: serious adverse events (cardiac, vascular, and nervous system disorders), fatal adverse events, adverse events leading to discontinuation of investigational product or to study, other adverse events (hypersensitivity, hypocalcemia, injection-site reactions, hyperostosis, malignancy, and osteoarthritis).

Study	**The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis** **Meunier 2004**
Study type	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Number of studies/ number of participants	N=1,649
Countries and Settings	72 centers in 11 European countries and Australia
Funding	Supported by Servier.
Duration of study	November 1996 through July 1998
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: intervention group: 69.4 (7.2); Placebo group: 69.2 (7.3) Gender (% F): 87.4% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	**Women** were eligible for the study if they were at least 50 years old, had been postmenopausal for at least five years, had had at least one fracture confirmed by **spinal radiography (after minimal trauma)**, and had a lumbar-spine bone mineral density of 0.840 g per square centimeter or less (measured with Hologic instruments). Women were ineligible if they had severe diseases or conditions that could interfere with bone metabolism or if they used antiosteoporotic treatments (fluoride salts and bisphosphonates taken for more than 14 days within the previous 12 months, or estrogen, calcitonin, or calcitriol taken for more than 1 month in the previous 6 months).
Intervention	The subjects were randomly assigned to receive 2 g a day of **strontium ranelate** (two packets a day of a powder that they mixed with water) (Intervention group, n=719) or placebo (Placebo group, n=723) powder for 3 years.

	Subjects received daily calcium supplements at lunchtime (up to 1000 mg of elemental calcium, depending on their dietary calcium intake), to maintain a daily calcium intake above 1500 mg, and vitamin D (400 to 800 IU, depending on the base-line serum concentration of 25-hydroxyvitamin D).
Outcomes	. Vertebral fractures; . Non vertebral fractures; . BMD; . Blood and urine samples; . Biopsies of transiliac bone.

Study	**Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis** **Meunier 2009**
Study type	An international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Number of studies/ number of participants	N=1,649
Countries and Settings	International
Funding	This study was sponsored by Servier.
Duration of study	4 years + 1
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: intervention group: 69.4 (7.2); Placebo group: 69.2 (7.3) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Post-menopausal (≥5 years) **women** were ambulatory, Caucasian, 50 years of age with at least **one prevalent osteoporotic vertebral fracture**. Mean lumbar BMD had to be ≤0.840 g /cm^2. Exclusion criteria were mainly concomitant pathologies or treatment potentially interfering with bone metabolism.
Intervention	Patients were randomized (1:1) to receive **strontium ranelate** 2 g/day (Intervention group, n=828) or placebo (Placebo group, n=821) orally for 4 years, followed by a 1-year period in which patients in the strontium ranelate group were randomized either to switch to placebo (50%, SR/placebo group) or to continue on strontium ranelate 2 g/day (50%, SR/SR group), while all patients in the placebo group were switched to strontium ranelate 2 g/day (placebo/SR group).

	Previous to and during the study, patients were supplemented in vitamin D and calcium according to their need.
Outcomes	- For the 4-year treatment period, the pre-planned primary efficacy criterion was the incidence of patients experiencing a new vertebral fracture. Secondary criteria included new clinical vertebral fractures, osteoporotic peripheral fractures, changes in body height, L2–L4BMD, total hip and femoral neck BMD, bone turnover markers, and quality-of-life. - For the fifth-year treatment-switch period, the primary efficacy criterion was L2–L4BMD. Secondary criteria included total hip and femoral neck BMD, new vertebral fractures, and bone turnover markers.

Study	**Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis** **Neer 2001**
Study type	Randomized controlled trial
Number of studies/ number of participants	N=1637
Countries and Settings	99 centers in 17 countries
Funding	Supported by Eli Lilly
Duration of study	24 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Placebo group: 69 (7); Intervention group 1: 69 (7); Intervention group 2: 70 (7). Gender (% F): 100% Ethnicity (% White): Placebo group: 99%; Intervention group 1: 99%; Intervention group 2: 98%.
Patient characteristics	**Women** were eligible for enrolment if they were ambulatory, if a period of at least five years had elapsed since menopause, and if they had at least **one moderate or two mild atraumatic vertebral fractures** on radiographs of the thoracic and lumbar spine, and an ambulatory status. For women with fewer than two moderate fractures, an additional criterion for enrolment was a value for bone mineral density of the hip or lumbar spine that was at least 1 SD below the mean value in normal premenopausal white women (age range, 20 to 35 years). We excluded women with illnesses that affect bone or calcium metabolism, urolithiasis within the preceding 5 years, impaired hepatic function, a serum creatinine concentration exceeding 2 mg per deciliter (177 μmol per liter), or alcohol or drug abuse, as well as women who had taken drugs that alter bone metabolism within the previous 2 to 24 months (depending on the drug).

Intervention	The women gave themselves daily injections of placebo for two weeks and were then randomly assigned to receive placebo (placebo group, n=448) or 20 (Intervention Group 1, n=444) or 40 (Intervention Group 2, n=434) μg of **recombinant human parathyroid hormone** (1-34) in a regimen of daily, self-administered injections. All enrolled women received daily supplements of 1000 mg of calcium and 400 to 1200 IU of vitamin D.
Outcomes	. Vertebral Fractures and change in Height; . Non vertebral fractures; . BMD and Total-Body Bone Mineral; . Adverse events.

Study	**Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on Vertebral Fracture and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis A Randomized Trial** **Greenspan 2007**
Study type	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study
Number of studies/ number of participants	N= 1,701 (471 interest subgroup of patients with **any prevalent vertebral fracture**)
Countries and Settings	168 centers in 9 countries.
Funding	This study was sponsored and funded by NPS Pharmaceuticals Inc., Parsippany, New Jersey.
Duration of study	18-months
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 64 (7.4); Placebo group 64.3 (7.8) Gender (% F): 100% Ethnicity (% White, Hispanic, Black, Asian, Other): Intervention group: 83.3%, 13.8%, 1.6%, 0.6%, 0.7%; Placebo group: 84.9%, 12%, 1.5%, 0.8%, 0.7%
Patient characteristics	We included postmenopausal **women** 45 to 54 years of age if bone mineral density (BMD) was 3.0 SDs or more (T-score ≤ -3.0) below the mean peak bone mass of young adult women at the lumbar spine, femoral neck, or total hip with no prevalent vertebral fracture or if BMD T-score was -2.5 and they had **1 to 4 vertebral fractures** before enrollment. We included postmenopausal women 55 years of age or older if BMD T-score was -2.5 and they had no vertebral fractures or if BMD T-score was -2.0 and they had 1 to 4 vertebral fractures. We excluded women if baseline serum calcium level was greater than 2.66 mmol/L (>10.7 mg/dL) or if urinary calcium– creatinine ratio was 1.0 or more. We excluded women if they had taken bisphosphonates for a total of more than 12 months or for more than 90 days in the 12 months before enrollment. We allowed previous estrogen therapy if it had been discontinued for at least 4 weeks before the screening visit. We excluded women who had

	received PTH (or a peptide fragment or analogue), PTH-related protein, fluoride, or strontium and those who had a history of metabolic bone disease (other than osteoporosis), nephrolithiasis, or clinically significant hepatic or renal disorders. We also excluded women who were taking medications known to affect bone mineral metabolism.
Intervention	Women were stabilized for at least 2 weeks with supplemental calcium, 700 mg/d citrate salt, and vitamin D3, 400 U/d, and then received 100 µg of **recombinant human PTH** (Intervention group, n=824, subgroup of interest: n=236) or placebo (Placebo group, n= 877, subgroup of interest: n=235) daily by subcutaneous injection for 18 months with continued calcium and vitamin D3 supplementation. We randomly assigned the study drug to blocks of 4 patients by using a computer-generated algorithm and shipped it in blocks of 4 to each study site. Women at each site were sequentially assigned the uniquely numbered, randomly assigned study drug treatment kits by telephone.
Outcomes	The primary end point was the occurrence of new or worsened vertebral fractures (in all women and in women with and without a prevalent fracture) identified by radiography at baseline, month 18, or the final study visit. Secondary outcomes included changes in BMD at lumbar spine, hip, whole body, and forearm (distal one-third radius), and safety including adverse events.

Study	**Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy** **Kaufman 2005***
Study type	A randomized, placebo-controlled trial
Number of studies/ number of participants	N=437 (114 interest subgroup of patients with **prevalent vertebral fracture**)
Countries and Settings	37 study sites in 11 countries from hospital clinics and community practices
Funding	This work was supported by Eli Lilly and Company.
Duration of study	The planned duration of the trial was 24 months, but it was stopped in December 1998 after osteosarcoma developed in a concurrent study in Fischer 344 rats treated for near lifetime periods with teriparatide as part of a routine toxicology evaluation. After discontinuation of treatment, men who had been randomized to treatment in the clinical trial were invited to participate in a follow-up study. The median duration of the treatment trial for men who enrolled for the follow-up study was 12 months, with 11 months of exposure to drug.
Age, gender, ethnicity	Age: Intervention group: 59 (13); Placebo group: 59 (13) Gender (% F): 0% Ethnicity (%White): Intervention group: 99%; Placebo group: 100%
Patient characteristics	**Men** were eligible if they were aged 30 – 85 years, ambulatory, free of chronic, disabling conditions other than osteoporosis, and had lumbar spine or proximal femur (neck or total hip) BMD at least 2 SD below the average for young, healthy men. Men with secondary causes of metabolic bone disease, including glucocorticoid excess, were excluded. Other reasons for exclusion were the use of estrogen agonists or antagonists, coumarins and indandione derivatives, anti-convulsants (other than benzodiazepines), calcium- or aluminum-containing antacids, or any other drug known to

	affect bone metabolism; nephrolithiasis or urolithiasis within 2 years of randomization; sprue, inflammatory bowel disease, malabsorption syndrome, or any indication of poor intestinal absorption of calcium, such as the combination of low urinary calcium excretion and elevated serum intact parathyroid hormone level within 1year of randomization; significantly impaired hepatic or renal function; or alcohol (¬6 drinks/day) or drug abuse within 1 year of randomization. Subjects were excluded if within 1 year of randomization they had metabolic bone disorders other than primary osteoporosis, such as Paget's disease, renal osteodystrophy, osteomalacia, or other disorders that are known to affect bone metabolism. Men who had received treatment within 6 months for osteoporosis with androgen or other anabolic steroid therapy, calcitonins, progestins, fluo-rides, oral bisphosphonates, vitamin D >50,000 IU/week, or calcitriol analogs were not eligible. However, hypogonadal patients whose doses of androgens or other anabolic steroids had been stable for at least 6 months before randomization were eligible and continued such therapy during the study. Subjects with growth hormone deficiency from any cause, including previous pituitary surgery, tumor, or radiation, were not eligible for enrollment. Men were also excluded if they had suspected carcinoma or a history of carcinoma (with the exception of skin cancer) within 5 years of randomization. Men with abnormalities of the lumbar spine severe enough to prohibit assessment of BMD were not eligible.
Intervention	Men were randomized to **teriparatide** 20 µg, teriparatide 40 µg (Intervention group, n=290 (151+139), subgroup of interest: n=72), or placebo (Placebo group, n=147, subgroup of interest: n=42) by daily subcutaneous self-injection. All patients received supplemental calcium (1,000 mg daily) and vitamin D (400–1,200 IU daily).
Outcomes	. bone density; . vertebral fractures

*Information extracted from: Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003 Jan;18(1):9-17. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9. PMID: 12510800.

Study	**Teriparatide and the risk of nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis** **Krege 2012**
Study type	Post-hoc analysis of Fracture Prevention Trial, a randomized double-blind trial
Number of studies/ number of participants	N=1,085
Countries and Settings	99 centers in 17 countries
Funding	Eli Lilly and Company funded this analysis and the Fracture Prevention Trial. JH Krege and XWan are employees of Eli Lilly and Company.
Duration of study	median follow-up of 21 months
Age, gender, ethnicity	Age: Not reported Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Postmenopausal **women** with osteoporosis and **vertebral fractures**.
Intervention	Participants were randomly assigned to daily subcutaneous self-injections of **teriparatide** (Intervention group, n=541) or placebo (placebo group, n=544) for a median of 19 months. In addition to study drug, patients received calcium and vitamin D supplementation throughout the course of the study.
Outcomes	Non vertebral fractures (fracture at any of the following nonvertebral sites: clavicle, scapula, ribs, sacrum, humerus, forearm, carpus, pelvis, femur, proximal femur (hip), patella, tibia, fibula, ankle, calcaneus, tarsus, and metatarsal). Fractures were classified as traumatic by the investigator if they resulted from a wound or injury that was severe enough to cause a fracture in otherwise healthy persons, such as an automobile accident or a fall from

	greater than a standing height. A small number of fractures were not classified as either fragility or traumatic. A variety of other nonvertebral fracture endpoints were considered. These included nonvert-6 fractures, FDA nonvertebral fracture sites, and major nonvertebral fracture sites

Study	**Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture** **Beaupre 2011**
Study type	Prospectively collected long-term data from a randomized trial
Number of studies/ number of participants	N=209
Countries and Settings	Department of Physical Therapy, University of Alberta, Canada
Funding	This study was supported by the Health Research Fund of the Alberta Heritage Fund for Medical Research (AHFMR) and the Royal Alexandra Hospital Foundation
Duration of study	3 years
Age, gender, ethnicity	Age (mean): 50% older than 75 years Gender (% F): 65% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	To meet enrollment criteria for the original RCT, subjects were >50 years of age, able to give (or have proxy provide) informed consent, and had no contraindications to bisphosphonate therapy. Patients who were unable to consent, already on bisphosphonates, had a pathological fracture or were residing in long-term care facilities were excluded. All study subjects had the potential to become "new users" of oral bisphosphonate therapy. In addition, 11 (5%) subjects who died (n=2), withdrew (n=5), or were lost to follow-up (n=4) prior to the first planned postoperative evaluation at 3 months after **hip fracture** were excluded to prevent immortal time bias, wherein the subjects have no opportunity for exposure to bisphosphonates before experiencing the outcome(s) of interest.
Intervention	Patients were randomized to receive either usual care (educational material on osteoporosis, falls prevention, and calcium/vitamin D supplementation) (Placebo group, n=108) or to an intervention consisting of a case manager who arranged for bone mineral density (BMD) testing and prescription of bisphosphonates (**alendronate** 70 mg

	or **risedronate** 35 mg weekly) (intervention group, n=101) if the patient had low bone mass (≤−1.5 SD t score at the spine, total hip, or femoral neck sites).
Outcomes	At each interview, deaths and further fractures were also recorded. The date of death or the last contact with the patients or their proxies was used to determine the end of follow-up. Information regarding the cause of death was not available and not requested from proxies. When further fractures were reported, the site of new fracture was recorded. Those collecting outcomes data were masked to intervention status, but could not be masked to the use of bisphosphonates since this was the primary outcome for the original study. Nonetheless, outcome assessors and analysts were blinded to all study hypotheses related to the current study.

Study	**Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of Fractures in postmenopausal osteoporosis** **Liberman 1995**
Study type	Combined results of two multicenter dose-ranging studies
Number of studies/ number of participants	N=881 (165 interest subgroup of patients with **previous fracture**)
Countries and Settings	One multicenter study was conducted in the United States, and the other in Australia, Canada, Europe, Israel, Mexico, New Zealand, and South America.
Funding	Supported by a grant from Merck Research Laboratories.
Duration of study	36 months
Age, gender, ethnicity	Age (mean): Intervention group: 64; Placebo group. 64 Gender (% F): 100% Ethnicity (% White, Black, Other): 87.4%, 0.4%, 12.2%
Patient characteristics	**Women** who were 45 to 80 years old and postmenopausal (≥5 years since menopause) with osteoporosis (defined as a bone mineral density of the lumbar spine that was at least 2.5 SD below the mean value in premenopausal white women) were eligible for participation. These enrollment criteria were selected to represent the general population of women with osteoporosis (i.e., women with a low bone mass, **with or without fractures**). We excluded women with other causes of osteoporosis (e.g., treatment with glucocorticoids) or other disorders of bone and mineral metabolism (e.g., vitamin D deficiency, Paget's disease, or hyperparathyroidism); active peptic ulcer disease, abnormal renal function (serum creatinine level, >1.5 mg per deciliter [130 µmol per liter]), or abnormal hepatic function; abnormalities of the lumbar spine precluding the assessment of bone mineral density

	at a minimum of three lumbar vertebrae or a history of hip fracture; or any prior treatment with bisphosphonates or treatment within the preceding 12 months with estrogen, progestin, calcitonin, fluoride, or an anabolic steroid.
Intervention	The women were randomly assigned to receive placebo (Placebo group, n=355, subgroup of interest: n=68) or 5, 10, or 20 mg of **alendronate** per day (Intervention group, n=526, subgroup of interest, n=97) for two years, to be followed by open-label therapy during the third year. All the women received a daily supplement of calcium carbonate providing 500 mg of elemental calcium.
Outcomes	The bone mineral density of the lumbar spine, femoral neck, trochanter, forearm, and total body was measured by dual-energy x-ray absorptiometry. Vertebral deformities were assessed with the Spine Deformity Index, which was developed as a continuous measure of vertebral deformities in patients with a history of vertebral fractures.

Study	**Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study** **Kushida 2004**
Study type	Double-blind, comparative trial
Number of studies/ number of participants	N=170
Countries and Settings	The study was performed at 57 departments of 55 institutional centers in Japan nationwide.
Funding	Not reported
Duration of study	3 years: the study was first conducted as a 2-year, and then was extended for another year. The present study, including the 1-year extension, was conducted from September 1998 through November 2001
Age, gender, ethnicity	Age (mean): Intervention group: 71.2 (5.3); Control group: 72.6 (5.7) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	The **female** patients were 65 years old or older, ambulatory, and had one to four preexisting **vertebral fractures** associated with osteoporosis at the start of the preceding double-blind study. Patients were excluded if they had ever been treated with a bisphosphonate or had been treated with any of the following within 8 weeks of the start of the study: pharmacologically active vitamin D preparations (including alfacalcidol), anabolic steroid, calcitonin, ipriflavone, vitamin K, male sex hormone (androgen), female sex hormone (estrogen), antiestrogen, or calcium preparations. Other exclusion criteria included metabolic bone diseases (e.g., hyperthyroidism, osteomalacia, renal osteodystrophy), diabetes, history of peptic ulcer, reflux

	esophagitis, rheumatoid arthritis, history of malignancy, serious liver or heart disease, renal dysfunction, or serum creatinine concentration ≥1.5 mg/dl at the start of the preceding double-blind study.
Intervention	Patients were randomized to receive either ALN (5mg) (Intervention group, n=90) or alfacalcidol (1μg) (Control group, n=80) once daily in a double-blind fashion.
Outcomes	The primary efficacy endpoint was the proportion of patients with a new vertebral fracture more than 6 months after initiating treatment (vertebral fractures that occurred within 6 months after the start of treatment were not considered). The secondary endpoints were (1) the 3-year cumulative incidence of patients who experienced vertebral fractures (excluding those in the first 6 months) and (2) the percentage of patients who developed multiple (more than one) new vertebral fractures.

Study	**Effect of alendronate in elderly patients after low trauma hip fracture repair** **Cecilia 2009**
Study type	A 1-year, randomized prospective study
Number of studies/ number of participants	N=239
Countries and Settings	University Hospital "12 de Octubre", Madrid, Spain
Funding	This study was supported in part by a grant from "Asociación para la Investigación de Osteoporosis y Enfermedades Endocrinas" (AIOE) and from "Fundación Mutua Madrileña, Spain".
Duration of study	18-month (April 2004 to October 2005).
Age, gender, ethnicity	Age [mean(SD)]: Intervention group: 81 (7); Placebo group: 81 (7) Gender (% F): Intervention group: 79.8%; Placebo group: 78.4% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Patients who sustained **hip fracture** from south Madrid area were selected on alternate days during an 18-month period (April 2004 to October 2005). Exclusion criteria were previous hip fracture, pathological fractures, non-surgical repair, low life expectancy or refusal to participate. Patients with hyperthyroidism, primary hyperparathyroidism, cancer, sarcoidosis, chronic kidney disease or serum creatinine of more than 2.5 mg/dl at admission, active peptic disease, motor oesophageal disorders or any other major medical condition were also excluded.
Intervention	Patients were randomized immediately after the surgical procedure to be treated either with calcium (500 mg/daily) and vitamin D3 (400 IU/daily; Ca–Vit D group) (Placebo group, n=120) or with **alendronate** (ALN,

	70 mg/week) plus calcium and vitamin D3 (500 mg/daily and 400 IU/daily respectively; ALN + Ca–Vit D group) (Intervention group, n=119). The therapy was initiated as soon as the patient was capable to maintain an upright position seated or standing—usually 2 to 4 days after surgical repair of fracture and always before discharge.
Outcomes	- The primary efficacy endpoint was percent change in total hip (TH) BMD in subjects receiving alendronate plus calcium and vitamin D compared to those receiving calcium and vitamin D alone. - Secondary outcomes included changes in other femoral sites of measurement (trochanteric (TC) and inter-trochanteric (IT) sites, femoral neck (FN)) and in the lumbar spine (L2–L4; LS), also the changes in calciotrophic hormones and the changes in selected bone turnover markers.

Study	Treatment of osteoporotic intertrochanteric fractures by zoledronic acid injection combined with proximal femoral nail anti-rotation Li 2016
Study type	Randomized, placebo-controlled trial
Number of studies/ number of participants	N= 60
Countries and Settings	Department of Orthopedic Surgery of West China Hospital, Sichuan University
Funding	Not reported
Duration of study	From January 2011 to December 2011. All the patients in the two groups received a 12-month follow-up.
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 74.99 (4.81); Placebo group: 73.96 (5.80) Gender (% F): Intervention group: 63.3%; Placebo group: 56.7% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Study inclusion criteria included: (1) a diagnosis of osteoporosis (Chinese Diagnosis Standards of Osteoporosis3); (2) the presence of a **hip fracture** caused by low energy trauma; (3) age ≥65 years. Each patient underwent an internal fixation operation performed by the same surgical team using PFNA within three days of hospitalization. Exclusion criteria included:

	(1) a history of treatment for osteoporosis prior to hip fracture; (2) a history of administration of calcium, heparin, glucocorticoid or other medicines affecting bone metabolism within 6 months prior to hip injury; (3) a history of gastrointestinal surgery; (4) a history of illness related to the liver, kidney, thyroid or parathyroid glands; (5) a history of organic psychosis or negative habits such as smoking.
Intervention	The included patients were divided into a treatment group (**zoledronic acid** on postoperative day 3) and a control group (placebo), each containing 30 cases. Patients in both groups continuously took 600 mg of Caltrate D and 0.25 mg of Calcitriol (qd) for 12 months after surgery.
Outcomes	. Bone pain evaluation; . Hip joint function score; . Quality of life score; . Bone density examination; . Safety evaluation.

Study	**A 2-Year Phase II Study with 1-Year of Follow-up of Risedronate (NE-58095) in Postmenopausal Osteoporosis** **Clemmesen 1997**
Study type	Two-center, double-masked, placebo-controlled, randomized, oral-dose study
Number of studies/ number of participants	N=132
Countries and Settings	The study was carried out at two study sites: Copenhagen County, Denmark, and Liège, Belgium.
Funding	Not reported
Duration of study	The recruitment period ran from December 1990 to January 1992. 2-year treatment period extended with 1 year of follow-up (3-year study period)
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group 1: 67 (7); Intervention group 2: 68 (5); Placebo 70 (5) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	The study group comprised 132 otherwise healthy postmenopausal **women**, 53–81 years of age and at least 1 year past the menopause, with established postmenopausal osteoporosis defined as **at least one, but no more than four vertebral fractures**, and at least three intact lumbar vertebrae. Patients were mainly recruited as out-patients attending the two clinics specialized in screening, prevention and treatment of osteoporosis. None of the women had received estrogen or calcitonin treatment within the 6–12 months prior to entrance in the study or had ever received any kind of bisphosphonate or fluoride. All women were otherwise healthy with no secondary causes of osteoporosis. None of the women received medications with known influence on bone metabolism.

Intervention	Women were randomly allocated to either: Intervention group 1 (n=44): 2.5 mg daily (continuous) **risedronate**, Intervention group 2 (n=44): 2.5 mg cyclic risedronate (for 2 weeks followed by 10 weeks on placebo) Placebo group (n=44): placebo. All groups received a calcium supplement of 1 g daily.
Outcomes	. Bone mass measurements and biochemical markers of bone turnover; . New vertebral and Non-vertebral fractures; . Adverse events and laboratory data

Study	**Risedronate Reverses Bone Loss in Postmenopausal Women with Low Bone Mass: Results From a Multinational, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial** **Fogelman 2000**
Study type	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study
Number of studies/ number of participants	N=543 (297 interest subgroup of patients with **known fracture status**)
Countries and Settings	13 centers in France, the UK, the Netherlands, Belgium, and Germany.
Funding	Supported by Procter & Gamble Pharmaceuticals and Aventis Pharmaceuticals.
Duration of study	24 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group (2.5 mg): 65 (8.1); Intervention group (5 mg): 65 (6.7);Placebo group 64 (6.7) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	**Women** up to 80 yr of age were eligible to participate in the study if they had been postmenopausal for at least 1 yr, based on the date of their last menstrual period, and had a mean lumbar spine (L1–L4) T-score of 22 or less. Patients were excluded from the study if they had hyper parathyroidism, hyperthyroidism, or osteomalacia within a year before the study; a history of cancer; or abnormalities that would interfere with the measurement of lumbar spine BMD by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Patients were also excluded if they had taken (within 6–12 months, depending on the medication) or were still taking treatment known to affect bone metabolism, including an injection of vitamin D 10,000 IU.

Intervention	Initially, eligible patients were randomized in a 1:1:1 ratio to receive daily **risedronate** (2.5 mg or 5 mg) (Intervention group, n=363 (184+179), subgroup of interest: n=172 (60+112)) or placebo (Placebo group, n=180, subgroup of interest: n=125); within each center, the randomization was stratified according to the time since menopause (5 yr or less, or more than 5 yr). All patients were required to take elemental calcium (1 g/day), as calcium carbonate, at a different time of day from the study drug, preferably with food. Treatment was continued for 24 months.
Outcomes	- Previous therapy for osteoporosis and prior or concomitant use of NSAIDs or aspirin were recorded at baseline and after 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, and 24 months of treatment. - BMD was measured at the lumbar spine, femoral neck, and femoral trochanter (by DXA) at baseline and after 6, 12, 18, and 24 months. - Biochemical markers of bone resorption and formation were assessed to provide a measure of bone turnover. - Safety was evaluated by assessment of adverse events (including nonvertebral fractures and vertebral fractures), vital signs, and clinical laboratory tests.

Study	**Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women** **McClung 2001**
Study type	Clinical trial designed
Number of studies/ number of participants	N=3,886 (1,703 interest subgroup of patients with presence of **vertebral fracture** at baseline)
Countries and Settings	183 study centers in North America, Europe, New Zealand, and Australia
Funding	Supported by grants from Procter & Gamble Pharmaceuticals (Cincinnati) and Aventis Pharma (Bridgewater, N.J.).
Duration of study	Between November 1993 and April 1998.
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Group1: Intervention group: 74 (3); Placebo group: 74 (3); Group 2: Intervention group: 83 (3); Placebo group: 83 (3); Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	One group consisted of **women** 70 to 79 years old who had osteoporosis, indicated by either a bone mineral density at the femoral neck (T-score) that was more than 4 SD below the mean peak value in young adults (-4) or a femoral-neck T-score lower than -3 plus at least one risk factor for hip fracture. The other group consisted of women 80 years of age or older who had at least one non-skeletal risk factor for hip fracture, a femoral-neck T-score lower than -4, or a femoral-neck T-score lower than -3 plus a hip-axis length of 11.1 cm or greater. The exclusion criteria were any major medical illness, a recent history of cancer, another metabolic bone disease within the previous year, important abnormalities in the results of routine laboratory tests, recent use of drugs known to affect bone, allergy to any bisphosphonate, a history of bilateral hip fractures, and any physical or mental

	condition that would preclude participation in a clinical trial. There were no specific criteria for exclusion on the basis of previous or ongoing upper gastrointestinal tract disorders or concomitant use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, proton-pump inhibitors, or antacids.
Intervention	The women in each of the two enrollment groups were randomly assigned to take either a 2.5-mg or a 5.0-mg **risedronate** tablet (Intervention group, n=2,573, subgroup of interest: n=1,128) or an identical-appearing placebo tablet daily (Placebo group, n=1,313, subgroup of interest: n=575) for 3 years. The women also received supplemental calcium carbonate (1000 mg of elemental calcium daily) to be taken with the midday or evening meal.
Outcomes	The primary end point was the incidence of radiographically confirmed hip fractures. A secondary end point were the incidence of non-vertebral osteoporotic fractures, defined as all radiographically confirmed fractures of the wrist, leg, humerus, hip, pelvis, or clavicle, and BMD.

Study	**Continuous Therapy with Pamidronate, a Potent Bisphosphonate, in Postmenopausal Osteoporosis** **Reid 1994**
Study type	A randomized, duble-blinded, placebo-controlled trial
Number of studies/ number of participants	N=48
Countries and Settings	Department of Medicine, University of Auckland, Auckland, new Zeland
Funding	This work was supported by the Health Research Council of New Zealand, Ciba-Geigy (New Zealand) Ltd., the Arthritis Foundation of New Zealand, Paykel Trust, ASB Charitable Trust, and the New Zealand Lottery Grants Board.
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 65 (7); Placebo group: 67 (6) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Postmenopausal **women** with at least one **vertebral fracture** (anterior vertebral height reduced by >20% compared with the posterior height of that or the nearest normal vertebra) were invited to enter the study. Those with other disorders of calcium metabolism; renal, thyroid, or hepatic dysfunction; or other major systemic disease were excluded. Current use of anticonvulsant or glucocorticoid drugs, or past use of hormone replacement therapy (within the last 6 months) were also exclusion criteria. The investigators and subjects were blinded to treatment allocations until after the completion of all outcomes evaluations.

Intervention	Women were randomly assigned to oral pamidronate therapy (150 mg/day) (Intervention group, n=26) or to placebo (Placebo group, n=22) at least 30 min before breakfast. All subjects also received 1 g elemental calcium each evening.
Outcomes	. BMD; . Vertebral fracture incidence; . Calcium intake

Study	**Daily Oral Pamidronate in Women and Men With Osteoporosis: A 3-Year Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial With a 2-Year Open Extension** **Brumsen 2002**
Study type	A 3-year randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial
Number of studies/ number of participants	N=101
Countries and Settings	conducted in The Netherlands
Funding	Dr. Lips serves as a consultant and receives funding from Eli Lilly and Merck. Dr. Papapoulos receives funding from Eli Lilly, Alliance for Better Bone Health (Proctor and Gamble), Merck, and Roche.
Duration of study	At the end of the 3-year trial, patients were offered the option to participate in a 2-year extension during which both groups received active treatment.
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 64 (1.4); Placebo group: 65 (1.2) Gender (% F): 77.2% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Included were women younger than 75 years and at least 5 years postmenopausal and men aged between 40 and 75 years with at least one atraumatic radiologically documented **vertebral fracture**. Patients had to have a life expectancy of at least 5 years. Excluded were patients with abnormal liver function; serum creatinine > 140 µM; history of any malignant disease; disorders of calcium and bone metabolism other than osteoporosis; endocrine disorders; treatment with antiepileptics or glucocorticoids at a dose of > 7 mg/day of prednisolone or equivalent for 1 week or longer in the year preceding the trial; or prior treatment with bone-acting drugs such as sodium fluoride during the previous 9

	months or any use for > 3 months, bisphosphonates in the previous 3 years, anabolic steroids or estrogens in the previous 6 months, or calcitonin in the last 3 months before entry into the study. Peptic ulcer or gastrointestinal diseases, other than malabsorption syndromes, were not considered exclusion criteria.
Intervention	Women and men with osteoporosis were randomized separately per center to receive either 150 mg/day of **pamidronate** (Intervention group, n=46) or placebo (Placebo group, n=45) for 3 years, followed by 150 mg/day of pamidronate for an additional 2 years. In addition, all patients received cholecalciferol tablets, 400 IU/day, and calcium supplements, 500 mg/day, starting at least 3 months before the beginning of the trial.
Outcomes	The primary outcome of the study was the percent change in LS-BMD during the 3-year blinded period. Secondary efficacy measures were changes in BMD of the femoral neck (FN-BMD), incidence of vertebral fractures after 3 years, changes in stature, and changes in biochemical indices of bone turnover.

Study	**Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis** **Chesnut 2004**
Study type	3-year multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group antifracture study iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe (BONE)
Number of studies/ number of participants	N=2,946
Countries and Settings	73 centers in Europe and North America
Funding	This trial was sponsored by F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland. Dr Recker received funding from Roche Ltd.
Duration of study	3 years: between 1 October 1996 and 8 December 2000
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 69 (6); Placebo group: 69 (6) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Eligible patients were 55–80 years of age and ≥5 years postmenopausal **women**, with 1 to 4 **prevalent vertebral fractures** (T4–L4) and a BMD T score of -2.0 to -5.0 in at least one vertebra (L1–L4). Patients with upper GI disorders or taking medication with a potential for GI irritation were not specifically excluded. The main exclusion criteria were a BMD T score of < -5.0 at the lumbar spine; more than two prevalent fractures of the lumbar spine; diseases, disorders, or therapy (within the last 6 months) known to affect bone metabolism; previous treatment with bisphosphonates; fluoride treatment within the last 12 months or for a total

	duration of >2 years; renal impairment (serum creatinine >2.4 mg/dl [>212 µM]); contraindications to calcium or vitamin D therapy; and hyper- or hypocalcemia.
Intervention	Patients were randomized in blocks of six to treatment with either continuous oral **ibandronate** (2.5 mg daily) (Intervention group, n=982), intermittent oral ibandronate at a similar total dose (20 mg every other day for 12 doses every 3 months) (Intermittent intervention group, n=982), or placebo (Placebo group, n=982). All participants received daily calcium (500 mg) and vitamin D (400 IU) supplementation.
Outcomes	- The primary endpoint was the rate of patients with new morphometric vertebral fractures at 3 years of treatment with the study medication. - Secondary efficacy measures included the rate of patients with new or worsening vertebral fractures, clinical vertebral fractures, and clinical osteoporotic nonvertebral fractures; relative changes in BMD at the lumbar spine and proximal femur (including subregions); relative changes in biochemical markers of bone turnover; and changes in height (measured using a stadiometer). - With regards to safety, adverse events, parameters of renal and liver function, serum electrolyte concentrations, and blood counts were assessed during the study.

Study	**Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study** **Matsumoto 2009**
Study type	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00212667.
Number of studies/ number of participants	N=704
Countries and Settings	98 sites in Japan
Funding	The present study was sponsored by ONO Pharmaceutical Co., Ltd. and Astellas Pharmaceutical.
Duration of study	24 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 71.4 (6); Placebo group: 71.7 (5.6) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Postmenopausal **women** aged 55 to 80 with one to five fragility **fractures** between the **vertebrae** T4 and L4 and BMD below 80% (T-score -1.7 at the lumbar spine) of the young adult mean (YAM). Subjects were excluded if they had disorders such as primary hyperparathyroidism, Cushing's syndrome, premature menopause due to hypothalamic, pituitary or gonadal insufficiency, poorly controlled diabetes mellitus (HbA1c over 8.0%), or other causes of secondary osteoporosis, or if they had any radiographic finding that might affect the assessment of vertebral fractures and used hard or semihard corset in spine part. Subjects with peptic ulcer were excluded. Subjects were excluded if they had taken bisphosphonates at any time. Subjects were also excluded if they had taken glucocorticoids, calcitonin, vitamin K, active vitamin D compounds, or hormone replacement therapy within the previous 2 months, had serum calcium (Ca) levels above 10.6 mg/dL (2.7 mmol/L)

	or below 8.0 mg/dl (2.0 mmol/L), had serum creatinine levels above 1.5 mg/dL (133 μmol/L), or had clinically significant hepatic disorders.
Intervention	Subjects were randomized to take 1 mg **minodronate** (Intervention group, n=359) or placebo (Placebo group, n=345) once a day and were treated for 24 months.
Outcomes	The primary endpoint of the study was the cumulative proportion of patients with new morphometric vertebral fractures at 24 months of treatment with the study medication. Secondary endpoints included length of the period to the occurrence of new vertebral fractures, the risk of patients and length of the period to the occurrence of clinical fractures, changes in height, and relative changes in bone turnover markers.

Study	**Clodronate Reduces Vertebral Fracture Risk in Women With Postmenopausal or Secondary Osteoporosis: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled 3-Year Study** **McCloskey 2004**
Study type	A double-blind, Placebo-controlled 3-Year Study
Number of studies/ number of participants	N=593 (254 interest subgroup of patient with vertebral or nonvertebral fracture at baseline)
Countries and Settings	They were recruited at five centers in the United Kingdom, with the majority (88%) being enrolled at the Universities of Sheffieldand Manchester.
Funding	This study was funded by Leiras Oy, Finland.
Duration of study	3 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Stratum I: Intervention group: 67.5 (7.9); Placebo group: 67.7 (7.8) Stratum II: Intervention group: 65.6 (10.3); Placebo group: 68.4 (7.5) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	The study included **women** with postmenopausal or secondary osteoporosis recruited from women referred to each study center for investigation and treatment of probable osteoporosis. All women had densitometrically proven vertebral osteoporosis (spine T-score ≤ -2.5, using the reference ranges provided by the manufacturers) and/or had at least 1 prevalent vertebral fracture at entry. Patients excluded from the study included those receiving treatment for a malignancy; those currently taking medication likely to influence skeletal metabolism or the interpretation of results (i.e., >500 mg daily calcium

	supplements, estrogens, progestogens, calcitonin, anabolic steroids, and bisphosphonates); those who had received bisphosphonates up to 1 year before enrollment; and those known to have malabsorption.
Intervention	After randomization, the participants received the study medication, which was comprised of either **clodronate** as a single daily oral dose of two 400-mg capsules (Intervention group, n=292, subgroup of interest: n=129) or an identical placebo (Placebo group, n=301, subgroup of interest, n=125). All patients also received a calcium supplement of 500 mg daily. The procedure comprised a block (size 8) randomization by center and stratum. The sample size calculation was confined to the numbers needed in stratum 1 (postmenopausal osteoporosis) to detect a 40% decrease in the proportion of patients sustaining new vertebral fractures, assuming an annual incidence of 5.5% in placebo-treated. The required sample size was 488, assuming a dropout rate of 20%. A planned minimum of 100 patients was to be recruited to stratum II.
Outcomes	. BMD; . Vertebral fractures; . Blood and urine.

Study	**Effect of raloxifene on clinical fractures in Asian women with postmenopausal osteoporosis** **Nakamura 2006**
Study type	Post hoc analysis
Number of studies/ number of participants	N=488 (103 interest subgroup of patients with prevalent vertebral fractures)
Countries and Settings	China and Japan
Funding	Not reported
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Japan: 64,8 (6,3); China: 65,3 (6) Gender (% F): 100% Ethnicity: Chinese and Japanese woman
Patient characteristics	**Women** who were 2 or more years postmenopausal, no older than 80 years, and who had primary osteoporosis defined as L2–L4 BMD T-score of at least 2.5 SDs below the young adult mean were enrolled in the trials. Women were excluded if they had secondary osteoporosis or pathologic fractures; severe postmenopausal symptoms requiring estrogen replacement therapy; a history of or suspected breast carcinoma; any history of other cancer within the previous 5 years, except for excised superficial lesions; abnormal uterine bleeding; a history of deep venous thrombosis or thromboembolic disorders; endocrinological disorders requiring pharmacologic therapy; acute or chronic hepatic disorder, or impaired kidney function. Patients had not been taking any bone active agents within the 6 months prior to the study. The present analysis used pooled data from the two studies to increase the statistical power.

Intervention	The purpose of this post hoc analysis was to assess the effects of 12 months of treatment with raloxifene (Intervention group, n=289, subgroup of interest: n=66) on the incidence of clinical fractures in postmenopausal Asian women, compared to a placebo (Placebo group, n=199, subgroup of interest: n=37), by combining two independently designed studies (one Japanese study and one Chinese study).
Outcomes	The primary objective of both studies was to evaluate the effect of raloxifene on BMD and biochemical markers of bone turnover.

Study	**Efficacy of Bazedoxifene in Reducing New Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From a 3-Year, Randomized, Placebo-, and Active-Controlled Clinical Trial** **Silverman 2008**
Study type	International, multicenter, double-blind, randomized, placebo- and active-controlled phase 3 trial
Number of studies/ number of participants	N= 7,492 (3,844 interest subgroup of patients with **prevalent vertebral fracture**)
Countries and Settings	206 sites in Asia-Pacific countries, Canada, Europe, Latin America, South Africa, and the United States.
Funding	This study was supported by Wyeth Research, Collegeville, PA, USA
Duration of study	36 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group 1.1: 66.5 (6.5); Intervention group 1.2: 66.2 (6.8); Intervention group 2: 66.4 (6.7) Placebo group: 66.5 (6.8) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Generally healthy **women** between the ages of 55 and 85 yr were eligible for study inclusion if they were at least 2 yr postmenopausal and had osteoporosis, defined as low BMD or radiographically confirmed **vertebral fractures**. Subjects without prevalent vertebral fracture were required to have lumbar spine or femoral neck BMD T-scores between −2.5 and −4.0 (inclusive), whereas subjects with prevalent vertebral fracture (at least one mild vertebral fracture) were required to have lumbar spine and femoral neck BMD T-scores not worse than −4.0. Women were excluded if they had diseases that may affect bone metabolism, conditions that could interfere with bone mineral densitometry, pathologic vertebral fractures, vasomotor symptoms requiring treatment, or serious conditions such as endometrial hyperplasia or carcinoma, abnormal vaginal bleeding, malignancy within 10 yr of

	the study, endocrine disorders requiring treatment, or untreated malabsorption disorders. Subjects with an active or history of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, or retinal vein thrombosis were also excluded, as were subjects with elevated fasting total cholesterol or triglyceride levels (≥310 or ≥300 mg/dl, respectively). The use of androgens, systemic estrogen (except estriol ≤2.0 mg/d), topical estrogen (>3 times/wk), progestogens, SERMs, bisphosphonates, calcitonin, PTH, and cholecalciferol (>50,000 IU/wk) was prohibited within 6 mo of screening.
Intervention	Subjects were randomly assigned to receive **bazedoxifene** 20 or 40 mg (Intervention group 1, n=3,758, subgroup of interest: n=1,909 (n1=1,886, subgroup of interest: n=967; n2=1,872, subgroup of interest: 942)), **raloxifene** 60 mg (Intervention group 2, n=1,849, subgroup of interest: n=954), or placebo (Placebo group, n=1,885, subgroup of interest: n=981), taken orally once daily. All subjects received oral daily calcium (up to 1200 mg) and vitamin D (400–800 IU) supplements.
Outcomes	The primary endpoint was the incidence of new radiographically confirmed vertebral fractures (T4–L4) among women in the bazedoxifene and placebo groups after 36 mo of treatment. Secondary endpoints included the incidence of clinical vertebral fractures and nonvertebral fractures; changes from baseline in BMD of the lumbar spine, total hip, and femoral neck; and changes from baseline in the levels of biochemical markers of bone resorption (serum type-1 collagen C-telopeptide [CTX]) and bone formation (serum osteocalcin).

Study	**A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture** **Palacios 2015**
Study type	A second 2-year extension of a 3-years randomized, double-blind, osteoporosis treatment study
Number of studies/ number of participants	N=1,732 (824 interest subgroup of patients with prevalent **vertebral frature**)
Countries and Settings	Multicentre
Funding	This study was sponsored by Wyeth Research, which was acquired by Pfizer in October 2009.
Duration of study	Second 2-year extension (extension II, years 6-7)
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 65.7 (6.2); Placebo group: 65.7 (6.1) Gender (% F): 100% Ethnicity (% White, Black, Hispanic, Other): Intervention group: 84.3, 8.5, 5.6, 1.6; Placebo group: 85.2, 7.1, 5.2, 2.5
Patient characteristics	The core study enrolled generally healthy postmenopausal **women** aged 55 to 85 years with osteoporosis, as determined by low bone mineral density (BMD) or prevalent vertebral fractures. Women with prevalent vertebral fractures were required to have a lumbar spine or femoral neck BMD T score of -4.0 or higher; those without existing vertebral fractures were required to have a lumbar spine BMD T score of -2.5 or lower or a femoral neck BMD T score of -4.0 or higher. Extension II exclusion criteria included a history of venous thromboembolic events (VTEs), stroke, or transient ischemic attack, or any disease or abnormal physical finding that would preclude participation. During extension II, women who experienced a new vertebral fracture or a 7% or higher decrease from baseline in lumbar spine or hip BMD remained in the study and were prescribed bisphosphonates or calcitonin. In contrast, in the core study, women with new vertebral fractures or low BMD were withdrawn.

Intervention	In the core study, women were randomized to receive daily oral BZA20, BZA40, RLX60, or PBO. During extension I, the RLX60 arm was discontinued after the 3-year database was finalized, and women receiving BZA40 were transitioned to BZA20 after the last participant completed 4 years of treatment. All women who entered extension II on active treatment continued to receive **BZA20** (Intervention group, n=1,011, subgroup of interest: n=552) and all women who entered extension II on placebo treatment continued to receive placebo (Placebo group, n=519, subgroup of interest: n=272). All women received up to 1,200 mg/day elemental calcium and up to 800 IU/day vitamin D.
Outcomes	- The primary efficacy endpoint was the incidence of new radiographically confirmed vertebral fractures after 84 months. Secondary efficacy endpoints included the incidences of clinical vertebral fractures, worsening vertebral fractures, and nonvertebral fractures, and changes from baseline in spine, hip, and femoral BMD. - Safety and tolerability were evaluated by adverse event (AE) reporting, physical and gynecologic examinations, and clinical laboratory determinations.

Study	**A Randomized Trial of Nasal Spray Salmon Calcitonin in Postmenopausal Women with Established Osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study** **Chesnut 2000**
Study type	Double-blind, placebo-controlled trial
Number of studies/ number of participants	N=1,255 (817 interest subgroup of patients with **1-5 prevalent fractures**)
Countries and Settings	42 centers in the United States and five centers in the United Kingdom.
Funding	Sponsor: Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ. Janet Partridge, Kelly Yacuk, Alberto Gimona, Peter Richardson, Kim Andriano, Michael Keohan, Christine Hatfield, Pamela Hofker, Carol Bainbridge, Jerry Klimek, Lynn Mellor
Duration of study	Women were enrolled between February 1991 and July 1993. Duration: 3 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 100 IU: 86.2 (7.8), 200 IU: 69 (8.1), 400 IU: 67.9 (6.9); Placebo group: 68.2 (7.7) Gender (% F): 100% Ethnicity: White, Asian or Hispanic
Patient characteristics	White, Asian, or Hispanic **women** were eligible to participate if they were postmenopausal for at least 1 year and had one to five prevalent thoracic or lumbar **vertebral** compression **fractures** as evaluated at the study center, lumbar spine bone mineral density at least 2 SD below normal for normal women age 30 years, and no history of hip fracture.

	Women with a history of diseases, conditions, or chronic usage of medications (eg, corticosteroids) that could affect bone metabolism or bone mass measurements were excluded, as were those who had been treated with calcitonin, estrogens, or fluorides within 3 months of study entry, continuous bisphosphonates for at least 3 months within 24 months, or cyclical bisphosphonates within 18 months.
Intervention	Participants were assigned to receive **salmon calcitonin** nasal spray (Intervention group, n=944, subgroup of interest: n=614) at a dose of 100, 200, or 400 IU (Miacalcin Nasal Spray; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey) or placebo nasal spray (Placebo group, n=311, subgroup of interest: n=203), using a computer-generated randomization list. The randomization code was stratified by center using a permuted block design with a block size of eight. All participants received two 500-mg OS-CAL tablets (1,000 mg oral calcium) and one Centrum tablet daily (400 IU vitamin D) to ensure a minimum daily intake of 1,500 mg of calcium and adequate vitamin D daily intake.
Outcomes	The primary analysis for the incident vertebral fracture endpoint was an intention-to-treat analysis among all participants with at least one follow-up radiograph. Secondary analyses were performed among participants with one to five prevalent vertebral fractures at enrollment (as per protocol) and among those who received the study drug for at least 3 years or who had a fracture during the first 3 years of treatment (3-year valid completer analysis). The 3-year duration is the minimum length required by regulatory guidelines to demonstrate a therapeutic effect on vertebral fractures. The original study design was intended to compare the risk of new vertebral fractures between the placebo group and each of the active treatment groups.

Study	**A randomized, double-blind, placebo-controlled study of once-weekly elcatonin in primary postmenopausal osteoporosis** **Sugimoto 2018**
Study type	A randomized, double-blind, placebo-controlled study
Number of studies/ number of participants	N=870 (727 interest subgroup of patients with prevalent **vertebral fractures**)
Countries and Settings	107 sites in Japan
Funding	This study was supported by Asahi Kasei Pharma Corporation.
Duration of study	3 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 75.5 (5.7); Placebo group: 75.5 (5.7). Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	We investigated Japanese postmenopausal **women** ≥65 years old who were diagnosed with primary osteoporosis based on the diagnostic criteria for primary osteoporosis (year 2000 revision) in Japan and were able to ambulate independently. Patients were included if they met both of the following conditions: 1) BMD ≤80% of the young adult mean (YAM) (equivalent to a T-score of -1.67) as measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) at the lumbar spine, hip total, femoral neck, or distal radial region or by the microdensitometric method at the second metacarpal bone; and 2) having **1-4 prevalent vertebral fractures**. The exclusion criteria were: acute pain suggestive of vertebral fracture; bisphosphonate (BP) treatment within 52 weeks prior to giving consent; receiving other osteoporosis drugs such as selective estrogen receptor modulators (SERMs) or calcitonin within 8 weeks prior to giving consent; serious complications (e.g., heart disorders, renal

	dysfunction, hepatic dysfunction); undergoing treatment for malignant tumor; or susceptibility to developing hypersensitivity symptoms such as rash or bronchial asthma.
Intervention	Participants were randomly divided into two groups based on the dynamic allocation method using “number of existing vertebral fractures”, “spontaneous pain at rest (chronic pain)”, and “age” as stratification factors. Participants received 20 units of **elcatonin** (Intervention group, n=433, subgroup of interest: n=352) or placebo (Placebo group, n=437, subgroup of interest: n=375) once a week for 144 weeks by intramuscular injection. In addition, all participants took calcium (400 mg) and native vitamin D (400 IU) supplements once a day.
Outcomes	The primary endpoint was the incidence of new vertebral fractures at 24, 48, 72, 96, 120, and 144 weeks after the start. Secondary endpoints were the incidence of non-vertebral fractures, changes in lumbar, hip total, and femoral neck BMD, and the incidence of adverse drug reactions (ADRs).

Tabella con motivi di esclusione

1	O'Connell D, Robertson J, Henry D, Gillespie W. A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in postmenopausal women. II. An assessment of treatment effects. Climacteric. 1998 Jun;1(2):112-23. doi: 10.3109/13697139809085526. PMID: 11907914.	SEARCH PERIOD*
2	Chen Q, Guo M, Ma X, Pu Y, Long Y, Xu Y. Adherence to Teriparatide Treatment and Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis. Horm Metab Res. 2019 Dec;51(12):785-791. doi: 10.1055/a-1062-9447. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826274.	OUT OF SCOPE
3	Adachi JD. Alendronate for osteoporosis. Safe and efficacious nonhormonal therapy. Can Fam Physician. 1998 Feb;44:327-32. PMID: 9512836; PMCID: PMC2277603.	SEARCH PERIOD*
4	Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. Endocr Rev. 2002 Feb;23(1):16-37. doi: 10.1210/edrv.23.1.0453. PMID: 11844743.	SEARCH PERIOD*
5	Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, Shea B, Tugwell P, Wells G; Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2001;12(2):140-51. doi: 10.1007/s001980170147. PMID: 11303715.	SEARCH PERIOD*
6	Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of biophosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. J Bone Miner Res. 2006 Feb;21(2):340-9. doi: 10.1359/JBMR.050903. PMID: 16526127.	SEARCH PERIOD*
7	Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):313-6. doi: 10.1007/s00198-005-2030-1. Epub 2005 Oct 11. PMID: 16217588.	SEARCH PERIOD*
8	Adachi JD, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, Ioannidis G, Cawley MI, Jenkins EA, Walker-Bone KE, Pack S, Stephenson GF, Laan RF, Brown J, Geusens P. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. J Rheumatol. 2000 Oct;27(10):2424-31. PMID: 11036840.	SEARCH PERIOD*
9	Dobnig H. A review of teriparatide and its clinical efficacy in the treatment of osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2004 May;5(5):1153-62. doi: 10.1517/14656566.5.5.1153. PMID: 15155114.	SEARCH PERIOD*
10	Yavropoulou MP, Makras P, Anastasilakis AD. Bazedoxifene for the treatment of osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2019 Jul;20(10):1201-1210. doi: 10.1080/14656566.2019.1615882. Epub 2019 May 15. PMID: 31091133.	NOT A SYSTEMATIC

		SEARCH OR REVIEW
11	Pang KL, Low NY, Chin KY. A Review on the Role of Denosumab in Fracture Prevention. Drug Des Devel Ther. 2020 Oct 1;14:4029-4051. doi: 10.2147/DDDT.S270829. PMID: 33061307; PMCID: PMC7534845.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
12	Boyce EG, Mai Y, Pham C. Abaloparatide: Review of a Next-Generation Parathyroid Hormone Agonist. Ann Pharmacother. 2018 May;52(5):462-472. doi: 10.1177/1060028017748649. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29241341.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
13	Miller PD, Hattersley G, Lau E, Fitzpatrick LA, Harris AG, Williams GC, Hu MY, Riis BJ, Russo L, Christiansen C. Bone mineral density response rates are greater in patients treated with abaloparatide compared with those treated with placebo or teriparatide: Results from the ACTIVE phase 3 trial. Bone. 2019 Mar;120:137-140. doi: 10.1016/j.bone.2018.10.015. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30359763.	POPULATION
14	Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Apr;87(4):1586-92. doi: 10.1210/jcem.87.4.8415. PMID: 11932287.	SEARCH PERIOD*
15	Dando TM, Wiseman LR. Clodronate : a review of its use in the prevention of bone metastases and the management of skeletal complications associated with bone metastases in patients with breast cancer. Drugs Aging. 2004;21(14):949-62. doi: 10.2165/00002512-200421140-00005. PMID: 15554753.	OUT OF SCOPE
16	Chen LX, Li YL, Ning GZ, Li Y, Wu QL, Guo JX, Shi HY, Wang XB, Zhou Y, Feng SQ. Comparative efficacy and tolerability of three treatments in old people with osteoporotic vertebral compression fracture: a network meta-analysis and systematic review. PLoS One. 2015 Apr 13;10(4):e0123153. doi: 10.1371/journal.pone.0123153. PMID: 25874802; PMCID: PMC4395314.	OUT OF SCOPE
17	Wang Y, Jia G, Song J, Kong X, Zhang W, Meng C. Comparative Efficacy of Alendronate upon Vertebral Bone Mineral Density and Fracture Rates in East Asians Versus Non-East Asians with Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Horm Metab Res. 2018 Oct;50(10):738-746. doi: 10.1055/a-0741-8300. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30312984.	POPULATION

18	Comparison of the geography of fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis treated with abaloparatide-SC versus placebo during the ACTIVE trial	ABSTRACT
19	Ferrari, S. (2009). Continuous broad protection against osteoporotic fractures with strontium ranelate. Rheumatology, 48(suppl_4), iv20-iv24.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
20	Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. Drugs Aging. 2018 Feb;35(2):163-173. doi: 10.1007/s40266-018-0525-7. Erratum in: Drugs Aging. 2018 Mar 9;: PMID: 29435849.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
21	Beaudoin C, Jean S, Bessette L, Ste-Marie LG, Moore L, Brown JP. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2016 Sep;27(9):2835-2844. doi: 10.1007/s00198-016-3607-6. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27120345.	POPULATION
22	Khan M, Cheung AM, Khan AA. Drug-Related Adverse Events of Osteoporosis Therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017 Mar;46(1):181-192. doi: 10.1016/j.ecl.2016.09.009. Epub 2016 Nov 25. PMID: 28131131.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
23	Levin VA, Jiang X, Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. Osteoporos Int. 2018 May;29(5):1049-1055. doi: 10.1007/s00198-018-4414-z. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29520604.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
24	McClung MR, Harvey NC, Fitzpatrick LA, Miller PD, Hattersley G, Wang Y, Cosman F. Effects of abaloparatide on bone mineral density and risk of fracture in postmenopausal women aged 80 years or older with osteoporosis. Menopause. 2018 Jul;25(7):767-771. doi: 10.1097/GME.0000000000001080. PMID: 29462094; PMCID: PMC6015760.	POPULATION
25	Saag KG, Williams SA, Wang Y, Weiss RJ, Cauley JA. Effect of Abaloparatide on Bone Mineral Density and Fracture Incidence in a Subset of Younger Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture. Clin Ther. 2020 Jun;42(6):1099-1107.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.04.012. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32513495.	POPULATION
26	Effects of abaloparatide on vertebral and non-vertebral fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis-results of the phase 3 active trial	ABSTRACT

27	McCloskey EV, Fitzpatrick LA, Hu MY, Williams G, Kanis JA. Effect of abaloparatide on vertebral, nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures in a subset of postmenopausal women at increased risk of fracture by FRAX probability. Arch Osteoporos. 2019 Feb 5;14(1):15. doi: 10.1007/s11657-019-0564-7. PMID: 30719589; PMCID: PMC6373333.	POPULATION
28	Leder BZ, Mitlak B, Hu MY, Hattersley G, Bockman RS. Effect of Abaloparatide vs Alendronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women With Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):938–43. doi: 10.1210/clinem/dgz162. PMID: 31674644; PMCID: PMC7112966.	POPULATION
29	Effect of alendronate and vitamin D on selected bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis and a high fracture risk; a randomized controlled trial. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2018/038	POPULATION
30	Effect of odanacatib on bone density and estimated bone strength in postmenopausal women: a CT-based substudy of the phase 3 long-term odanacatib fracture trial (LOFT)	ABSTRACT
31	Effect of odanacatib on bone density and estimated bone strength in postmenopausal women: a CT-based substudy of the Phase 3 Long-Term Odanacatib Fracture Trial (LOFT)	ABSTRACT
32	Malouf-Sierra J, Tarantino U, García-Hernández PA, Corradini C, Overgaard S, Stepan JJ, Borris L, Lespessailles E, Frihagen F, Papavasiliou K, Petto H, Aspenberg P, Caeiro JR, Marin F. Effect of Teriparatide or Risedronate in Elderly Patients With a Recent Pertrochanteric Hip Fracture: Final Results of a 78-Week Randomized Clinical Trial. J Bone Miner Res. 2017 May;32(5):1040-1051. doi: 10.1002/jbmr.3067. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28019683.	INTERVENTION
33	Merlotti D, Falchetti A, Chiodini I, Gennari L. Efficacy and safety of abaloparatide for the treatment of post-menopausal osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2019 May;20(7):805-811. doi: 10.1080/14656566.2019.1583208. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30856013.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
34	Bueno JAH, Arias L, Yu CR, Williams R, Komm BS. Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal Latino women with osteoporosis. Menopause. 2017 Sep;24(9):1033-1039. doi: 10.1097/GME.0000000000000889. PMID: 28837504.	POPULATION
35	Boyack M, Lookinland S, Chasson S. Efficacy of raloxifene for treatment of menopause: a systematic review. J Am Acad Nurse Pract. 2002 Apr;14(4):150-65. doi: 10.1111/j.1745-7599.2002.tb00107.x. PMID: 12001746.	SEARCH PERIOD*
36	Liu M, Guo L, Pei Y, Li N, Jin M, Ma L, Liu Y, Sun B, Li C. Efficacy of zoledronic acid in treatment of osteoporosis in men and women-a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Mar 15;8(3):3855-61. PMID: 26064284; PMCID: PMC4443118.	SEARCH PERIOD*

37	Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, Valter I, Fitzpatrick LA, Riis BJ, Christiansen C, Bilezikian JP, Black D. Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVExtend Trial. Mayo Clin Proc. 2017 Feb;92(2):200-210. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.009. PMID: 28160873.	POPULATION
38	Bauer, Douglas C et al. "Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study." JAMA internal medicine vol. 174,7 (2014): 1126-34. doi:10.1001/jamainternmed.2014.1232	OUTCOME
39	Iwamoto, Jun et al. "Hip fracture protection by alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a review of the literature." Clinical interventions in aging vol. 3,3 (2008): 483-9. doi:10.2147/cia.s3177	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
40	Axelsson KF, Wallander M, Johansson H, Lundh D, Lorentzon M. Hip fracture risk and safety with alendronate treatment in the oldest-old. J Intern Med. 2017 Dec;282(6):546-559. doi: 10.1111/joim.12678. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28857352.	STUDY DESIGN
41	Keating GM. Ibandronate: A Review in Japanese Patients with Osteoporosis. Drugs Aging. 2016 Apr;33(4):295-303. doi: 10.1007/s40266-016-0360-7. PMID: 26915075.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
42	Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):517-23. doi: 10.1210/er.2001-3002. PMID: 12202466.	SEARCH PERIOD*
43	Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):508-16. doi: 10.1210/er.2001-2002. PMID: 12202465.	SEARCH PERIOD*
44	Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med. 2002 Mar;112(4):281-9. doi: 10.1016/s0002-9343(01)01124-x. PMID: 11893367.	SEARCH PERIOD*

45	Ohta H, Solanki J. Incorporating bazedoxifene into the treatment paradigm for postmenopausal osteoporosis in Japan. Osteoporos Int. 2015 Mar;26(3):849-63. doi: 10.1007/s00198-014-2940-x. Epub 2014 Dec 2. PMID: 25448837; PMCID: PMC4331605.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
46	Miyauchi A, Dinavahi RV, Crittenden DB, Yang W, Maddox JC, Hamaya E, Nakamura Y, Libanati C, Grauer A, Shimauchi J. Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension. Arch Osteoporos. 2019 Jun 5;14(1):59. doi: 10.1007/s11657-019-0608-z. PMID: 31168657; PMCID: PMC6551345.	POPULATION
47	Lewiecki EM. Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis: The evidence of its therapeutic effect. Core Evid. 2010 Jun 15;4:13-23. doi: 10.2147/ce.s6011. PMID: 20694061; PMCID: PMC2899787.	SEARCH PERIOD*
48	Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):524-8. doi: 10.1210/er.2001-4002. PMID: 12202467.	SEARCH PERIOD*
49	Tutton SM, Pflugmacher R, Davidian M, Beall DP, Facchini FR, Garfin SR. KAST Study: The Kiva System As a Vertebral Augmentation Treatment-A Safety and Effectiveness Trial: A Randomized, Noninferiority Trial Comparing the Kiva System With Balloon Kyphoplasty in Treatment of Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. Spine (Phila Pa 1976). 2015 Jun 15;40(12):865-75. doi: 10.1097/BRS.0000000000000906. PMID: 25822543.	OUT OF SCOPE
50	Long-term safety of zoledronic acid treatment for osteoporosis in men and women: A systematic review and meta-analysis of clinical trials	ABSTRACT
51	Choi, H. S., Park, S. Y., Kim, Y. M., Kim, S. H., Kim, K. M., & Chung, Y. S. (2016). Medical treatment of severe osteoporosis including new concept of advanced severe osteoporosis. Osteoporosis and Sarcopenia, 2(1), 13-19.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
52	Rachner TD, Hofbauer LC, Göbel A, Tsourdi E. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. J Mol Endocrinol. 2019 Feb 1;62(2):R145-R154. doi: 10.1530/JME-18-0173. PMID: 30389901.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW

53	Bover J, Bailone L, López-Báez V, Benito S, Ciceri P, Galassi A, Cozzolino M. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. J Nephrol. 2017 Oct;30(5):677-687. doi: 10.1007/s40620-017-0404-z. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28432640.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
54	Raterman HG, Lems WF. Pharmacological Management of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients: A Review of the Literature and Practical Guide. Drugs Aging. 2019 Dec;36(12):1061-1072. doi: 10.1007/s40266-019-00714-4. PMID: 31541358; PMCID: PMC6884430.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
55	Compston J. Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2005 Jan;16 Suppl 1:S4-6. doi: 10.1007/s00198-004-1760-9. PMID: 15480571.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
56	Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. Curr Med Res Opin. 2009 Aug;25(8):1861-8. doi: 10.1185/03007990903035281. PMID: 19530978.	SEARCH PERIOD*
57	Barnard, Karen et al. “Recent Clinical Trials in Osteoporosis: A Firm Foundation or Falling Short?.” PloS one vol. 11,5 e0156068. 18 May. 2016, doi:10.1371/journal.pone.0156068	SEARCH PERIOD*
58	Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, Glass EV, Krege JH. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):273-80. doi: 10.1007/s00198-005-2013-2. Epub 2005 Sep 2. PMID: 16142502.	SEARCH PERIOD*
59	Okubo N, Matsui S, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Osakabe T, Watanabe K, Takami H, Shiraki M, Nakamura T. Relationship Between Bone Mineral Density and Risk of Vertebral Fractures with Denosumab Treatment in Japanese Postmenopausal Women and Men with Osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2020 Aug 25. doi: 10.1007/s00223-020-00750-y. Epub ahead of print. PMID: 32839843.	POPULATION
60	Nealy KL, Harris KB. Romosozumab: A Novel Injectable Sclerostin Inhibitor With Anabolic and Antiresorptive Effects for Osteoporosis. Ann Pharmacother. 2020 Aug 29:1060028020952764. doi: 10.1177/1060028020952764. Epub ahead of print. PMID: 32862655.	POPULATION
61	Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in	POPULATION

	Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143.	
62	Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q, Li Z, Wu J. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Climacteric. 2018 Apr;21(2):189-195. doi: 10.1080/13697137.2018.1433655. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29424257.	POPULATION
63	Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. J Bone Miner Res. 2005 Dec;20(12):2105-15. doi: 10.1359/JBMR.050817. Epub 2005 Aug 22. PMID: 16294264.	SEARCH PERIOD*
64	Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, Cullen K, Middleton JC, Nicholson WK, Kahwati LC. Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018 Jun 26;319(24):2532-2551. doi: 10.1001/jama.2018.6537. PMID: 29946734.	POPULATION
65	Scaglione M, Fabbri L, Casella F, Guido G. Strontium ranelate as an adjuvant for fracture healing: clinical, radiological, and ultrasound findings in a randomized controlled study on wrist fractures. Osteoporos Int. 2016 Jan;27(1):211-8. doi: 10.1007/s00198-015-3266-z. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26294293.	INTERVENTION
66	Sugimoto T, Shiraki M, Fukunaga M, Kishimoto H, Hagino H, Sone T, Nakano T, Ito M, Yoshikawa H, Minamida T, Tsuruya Y, Nakamura T. Study of twice-weekly injections of Teriparatide by comparing efficacy with once-weekly injections in osteoporosis patients: the TWICE study. Osteoporos Int. 2019 Nov;30(11):2321-2331. doi: 10.1007/s00198-019-05111-6. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31392401; PMCID: PMC6811384.	INTERVENTION
67	Guyatt GH, Cranney A, Griffith L, Walter S, Krolicki N, Favus M, Rosen C. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002 Sep;31(3):659-79, xii. doi: 10.1016/s0889-8529(02)00024-5. PMID: 12227126.	SEARCH PERIOD*
68	Trevisani VF, Riera R, Imoto AM, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. Sao Paulo Med J. 2008 Sep;126(5):279-84. doi: 10.1590/s1516-31802008000500007. PMID: 19099162.	SEARCH PERIOD*
69	Seeman E. The antifracture efficacy of alendronate. Int J Clin Pract Suppl. 1999 Apr;101:40-5. PMID: 12675021.	SEARCH PERIOD*
70	Sølling, Anne Sophie Koldkjær et al. "The clinical potential of romosozumab for the prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis." *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* vol. 10,5-6 (2018): 105-115. doi:10.1177/1759720X18775936	POPULATION

71	McCloskey, Eugene V et al. “The Effect of Abaloparatide-SC on Fracture Risk Is Independent of Baseline FRAX Fracture Probability: A Post Hoc Analysis of the ACTIVE Study.” Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research vol. 32,8 (2017): 1625-1631. doi:10.1002/jbmr.3163	POPULATION
72	Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2011 Feb;40(4):275-84.e1-2. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.001. Epub 2010 Sep 9. PMID: 20828791.	SEARCH PERIOD*
73	Li W, Chen W, Lin Y. The Efficacy of Parathyroid Hormone Analogues in Combination With Bisphosphonates for the Treatment of Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore). 2015 Sep;94(38):e1156. doi: 10.1097/MD.0000000000001156. PMID: 26402797; PMCID: PMC4635737.	INTERVENTION
74	Lim, H. W., Chamblain, M., Wong, B., & Raghavan, S. (2018). Therapeutic Approaches to Secondary Fracture Prevention in High Risk Populations: Current Recommendations and Advances. American Journal of Therapeutics, 25(1), e104-e114.	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
75	Vestergaard, Peter, and Susanna Vid Streym Thomsen. “Treating postmenopausal osteoporosis in women at increased risk of fracture - critical appraisal of bazedoxifene: a review.” International journal of women's health vol. 1 97-103. 9 Aug. 2010, doi:10.2147/ijwh.s5616	SEARCH PERIOD*
76	Ringe JD, Orwoll E, Daifotis A, Lombardi A. Treatment of male osteoporosis: recent advances with alendronate. Osteoporos Int. 2002 Mar;13(3):195-9. doi: 10.1007/s001980200013. PMID: 11991437.	SEARCH PERIOD*
77	Brandão CM, Lima MG, Silva AL, Silva GD, Guerra AA Jr, Acúrcio Fde A. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. Cad Saude Publica. 2008;24 Suppl 4:s592-606. doi: 10.1590/s0102-311x2008001600011. PMID: 18797733.	SEARCH PERIOD*
78	Min, Yong Ki. “Update on denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis.” Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea) vol. 30,1 (2015): 19-26. doi:10.3803/EnM.2015.30.1.19	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW
79	Minisola, Salvatore et al. “Update on the safety and efficacy of teriparatide in the treatment of osteoporosis.” Therapeutic advances in musculoskeletal disease vol. 11 1759720X19877994. 5 Oct. 2019, doi:10.1177/1759720X19877994	NOT A SYSTEMATIC SEARCH OR REVIEW

80	Cranney, A., Tugwell, P., Zytaruk, N., Robinson, V., Weaver, B., Shea, B., ... & Osteoporosis Methodology Group. (2002). VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocrine reviews, 23(4), 540-551.	SEARCH PERIOD*
81	Bone HG, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, Fitzpatrick LA, Mitlak B, Papapoulos S, Rizzoli R, Dore RK, Bilezikian JP, Saag KG. ACTIVExtend: 24 Months of Alendronate After 18 Months of Abaloparatide or Placebo for Postmenopausal Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Aug 1;103(8):2949-2957. doi: 10.1210/jc.2018-00163. PMID: 29800372; PMCID: PMC6097601.	POPULATION
82	van de Glind EM, Willems HC, Eslami S, Abu-Hanna A, Lems WF, Hooft L, de Rooij SE, Black DM, van Munster BC. Estimating the Time to Benefit for Preventive Drugs with the Statistical Process Control Method: An Example with Alendronate. Drugs Aging. 2016 May;33(5):347-53. doi: 10.1007/s40266-016-0344-7. PMID: 26884390; PMCID: PMC4837200.	POPULATION
83	Effect of abaloparatide on bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis and type 2 diabetes mellitus	ABSTRACT
84	Effect of once-yearly zoledronic acid in men after recent hip fracture: results from horizon recurrent fracture trial	ABSTRACT
85	Efficacy and safety of bisphosphonates for glucocorticoid induced osteoporosis: A systematic review	OTHER LANGUAGE
86	Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, Matsumoto T, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. J Bone Miner Res. 2018 Jul;33(7):1219-1226. doi: 10.1002/jbmr.3427. Epub 2018 May 17. PMID: 29573473.	POPULATION
87	McClung MR, Williams GC, Hattersley G, Fitzpatrick LA, Wang Y, Miller PD. Geography of Fracture Incidence in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Abaloparatide. Calcif Tissue Int. 2018 Jun;102(6):627-633. doi: 10.1007/s00223-017-0375-z. Epub 2017 Dec 28. Erratum in: Calcif Tissue Int. 2018 Jan 31;: PMID: 29285549; PMCID: PMC5956009.	POPULATION
88	Abrahamsen B, Skjødt MK, Vestergaard P. Hip fracture rates and time trends in use of anti-osteoporosis medications in Denmark for the period 2005 to 2015: Missed opportunities in fracture prevention. Bone. 2019 Mar;120:476-481. doi: 10.1016/j.bone.2018.12.016. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30583122.	STUDY DESIGN
89	Ibandronate for postmenopausal osteoporosis: A Meta-analysis	OTHER LANGUAGE

90	New development in bisphosphonate treatment. Bisphosphonates for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis	OTHER LANGUAGE
91	Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, Greenspan SL, McClung MR, Nakamura T, Papapoulos S, Shih WJ, Rybak-Feiglin A, Santora AC, Verbruggen N, Leung AT, Lombardi A. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Odanacatib Fracture Trial. Osteoporos Int. 2015 Feb;26(2):699-712. doi: 10.1007/s00198-014-2944-6. Epub 2014 Nov 29. Erratum in: Osteoporos Int. 2015 Nov;26(11):2721. PMID: 25432773; PMCID: PMC4312384.	POPULATION
92	Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, Smith TJ. Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. J Clin Oncol. 2000 Jan;18(1):72-9. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.72. PMID: 10623695.	POPULATION
93	Prevention of vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women with anti-osteoporosis drugs: A network meta-analysis	OTHER LANGUAGE
94	Results of the oracal trial: a phase 3 randomized trial of the safety and efficacy of orally administered recombinant salmon calcitonin tablets in postmenopausal women with osteoporosis	ABSTRACT
95	Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3314-21. doi: 10.1200/JCO.2005.05.116. Epub 2005 Feb 28. PMID: 15738536.	POPULATION
96	Sugimoto T, Shiraki M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Yoshikawa H, Kishida M, Irie C, Nakamura T. 24-Month Open-Label Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research Trial Examining Bone Mineral Density in Subjects with Primary Osteoporosis and High Fracture Risk. Adv Ther. 2017 Jul;34(7):1727-1740. doi: 10.1007/s12325-017-0568-x. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28631217; PMCID: PMC5504212.	COMPARISON
97	Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Mirza F, Siddhanti S, Orwoll E. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1335-42. doi: 10.1210/jc.2014-4079. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25607608.	POPULATION
98	Reginster JY, Al Daghri NM, Bruyere O. Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints (ACTIVE) confirms that abaloparatide is a valuable addition to the armamentarium against osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2017 Dec;18(17):1811-1813. doi: 10.1080/14656566.2017.1395021. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29048260.	POPULATION

99	Reginster JY, Hattersley G, Williams GC, Hu MY, Fitzpatrick LA, Lewiecki EM. Abaloparatide is an Effective Treatment Option for Postmenopausal Osteoporosis: Review of the Number Needed to Treat Compared with Teriparatide. Calcif Tissue Int. 2018 Nov;103(5):540-545. doi: 10.1007/s00223-018-0450-0. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29951742; PMCID: PMC6182596.	POPULATION
100	Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, Miyauchi A, Maddox J, Chen L, Horlait S. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Sep 1;103(9):3183-3193. doi: 10.1210/jc.2017-02163. PMID: 29931216.	POPULATION
101	Henriksen K, Byrjalsen I, Andersen JR, Bihlet AR, Russo LA, Alexandersen P, Valter I, Qvist P, Lau E, Riis BJ, Christiansen C, Karsdal MA; SMC021 investigators. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women taking calcium and vitamin D. Bone. 2016 Oct;91:122-9. doi: 10.1016/j.bone.2016.07.019. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27462009.	POPULATION
102	Sone T, Kon N, Gaither KW, et al. Effects of 3-year denosumab treatment on hip structure in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis. Bone Rep. 2017;7:164-171. Published 2017 Nov 14. doi:10.1016/j.bonr.2017.11.002	OUTCOME
103	Xie Z, Chen Y, Gurbuz S, Zhang B, Li Y, Bai F, Chen Y. Effects of teriparatide in Chinese and Caucasian women with osteoporosis: bridging study on efficacy. Clin Interv Aging. 2019 May 27;14:959-968. doi: 10.2147/CIA.S181929. PMID: 31213783; PMCID: PMC6542327.	OUT OF SCOPE
104	Effect of medications on secondary prevention of Osteoporotic Vertebral Compression Fracture: A meta-analysis of randomized controlled trials	ABSTRACT
105	Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, Alexandersen P, Zerbini CA, Hu MY, Harris AG, Fitzpatrick LA, Cosman F, Christiansen C; ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Aug 16;316(7):722-33. doi: 10.1001/jama.2016.11136. Erratum in: JAMA. 2017 Jan 24;317(4):442. PMID: 27533157.	POPULATION
106	Duckworth AD, McQueen MM, Tuck CE, Tobias JH, Wilkinson JM, Biant LC, Pulford EC, Aldridge S, Edwards C, Roberts CP, Ramachandran M, McAndrew AR, Cheng KC, Johnston P, Shah NH, Mathew P, Harvie J, Hanusch BC, Harkess R, Rodriguez A, Murray GD, Ralston SH. Effect of Alendronic Acid on Fracture Healing: A Multicenter Randomized Placebo-Controlled Trial. J Bone Miner Res. 2019 Jun;34(6):1025-1032. doi: 10.1002/jbmr.3679. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30845365.	OUTCOME
107	Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Hagino H, Sone T, Taguchi A, Tanaka S, Ohashi M, Ota Y, Shiraki M. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year	OUTCOME

	results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study). Osteoporos Int. 2017 Jan;28(1):389-398. doi: 10.1007/s00198-016-3736-y. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27631091; PMCID: PMC5206287.	
108	Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Shiraki M, Kobayashi M, Okubo N, Takami H, Nakamura T. Efficacy of denosumab co-administered with vitamin D and Ca by baseline vitamin D status. J Bone Miner Metab. 2020 Jul 15. doi: 10.1007/s00774-020-01119-9. Epub ahead of print. PMID: 32671481.	OUTCOME
109	Johansson T. PTH 1-34 (teriparatide) may not improve healing in proximal humerus fractures. A randomized, controlled study of 40 patients. Acta Orthop. 2016;87(1):79-82. doi:10.3109/17453674.2015.1073050	OUTCOME
110	Genant HK, Siris E, Crans GG, Desaiah D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. Bone. 2005 Aug;37(2):170-4. doi: 10.1016/j.bone.2005.04.023. PMID: 15961357.	OUTCOME
111	Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Fukunaga M, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, Watanabe K, Osakabe T, Okubo N, Shiraki M, Nakamura T. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). Osteoporos Int. 2015 Feb;26(2):765-74. doi: 10.1007/s00198-014-2964-2. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25403903.	POPULATION
112	Bhandari M, Jin L, See K, et al. Does Teriparatide Improve Femoral Neck Fracture Healing: Results From A Randomized Placebo-controlled Trial. Clin Orthop Relat Res. 2016;474(5):1234-1244. doi:10.1007/s11999-015-4669-z	OUTCOME
113	Kanakaris NK, West RM, Giannoudis PV. Enhancement of hip fracture healing in the elderly: Evidence deriving from a pilot randomized trial. Injury. 2015 Aug;46(8):1425-8. doi: 10.1016/j.injury.2015.06.033. PMID: 26175420.	OUTCOME
114	Magaziner JS, Orwig DL, Lyles KW, Nordsletten L, Boonen S, Adachi JD, Recknor C, Colón-Emeric CS, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Su G, Johnson R, Pieper CF. Subgroup variations in bone mineral density response to zoledronic acid after hip fracture. J Bone Miner Res. 2014 Dec;29(12):2545-51. doi: 10.1002/jbmr.2283. PMID: 24839241; PMCID: PMC4307640.	OUTCOME
115	Shiraki M, Ueda S, Sugimoto T, Kuroda T, Nakamura T. Treatment responses with once-weekly teriparatide therapy for osteoporosis. Osteoporos Int. 2016 Oct;27(10):3057-62. doi: 10.1007/s00198-016-3640-5. Epub 2016 May 27. PMID: 27234671; PMCID: PMC5042992.	POPULATION

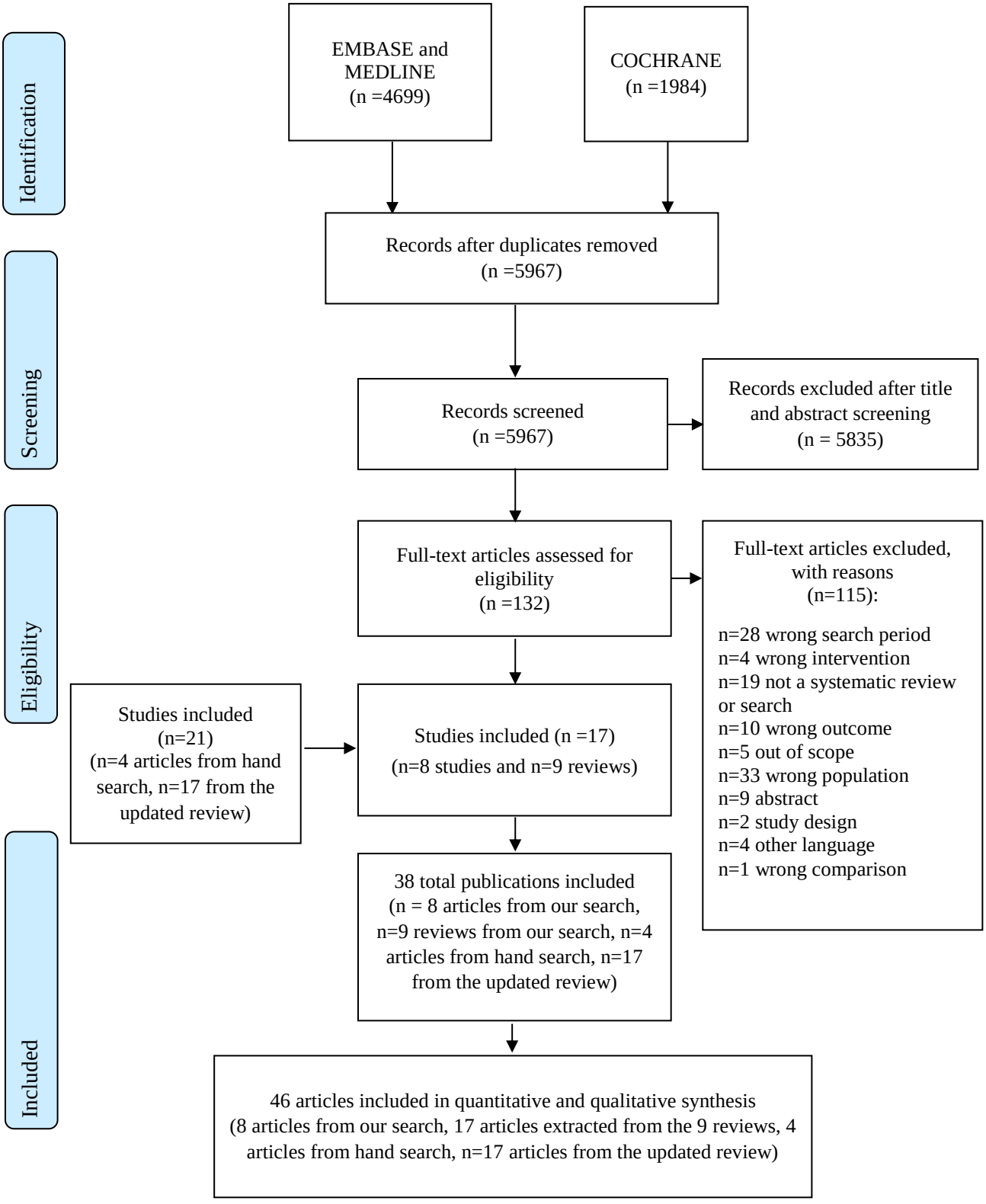
115	Shiraki M, Ueda S, Sugimoto T, Kuroda T, Nakamura T. Treatment responses with once-weekly teriparatide therapy for osteoporosis. Osteoporos Int. 2016 Oct;27(10):3057-62. doi: 10.1007/s00198-016-3640-5. Epub 2016 May 27. PMID: 27234671; PMCID: PMC5042992.	POPULATION

*Wrong "SEARCH PERIOD" compared to the updated review: Saito T, Sterbenz JM, Malay S, Zhong L, MacEachern MP, Chung KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2017 Dec;28(12):3289-3300. doi: 10.1007/s00198-017-4175-0. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770272.

Appendice C. Evidence synthesis Results

SELEZIONE DEGLI STUDI

Figure 1. Flow Chart of study selection



Per rispondere al Quesito Clinico volto a valutare se l'identificazione della fragilità come causa o concausa della frattura possa essere considerato appropriato in quanto l'inquadramento che ne deriva è un elemento necessario, anche se non sufficiente, per impostare una corretta strategia terapeutica, è stata effettuata una prima ricerca sistematica in letteratura. Poiché ragioni etiche impediscono di effettuare studi che confrontino la prognosi di pazienti sottoposti e non sottoposti all'inquadramento di interesse, la ricerca della letteratura ha riguardato il confronto del rischio di rifrattura nei pazienti sottoposti e non sottoposti a trattamento farmacologico anti-frattrurativo, assumendo che il trattamento di interesse sia una proxy del corretto inquadramento diagnostico. Pertanto, è stata realizzata una revisione sistematica della letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL al 6 ottobre 2020, da cui sono stati individuati 4729 records.

Si è considerato come punto di partenza una revisione sistematica già pubblicata (*Saito T, Sterbenz JM, Malay S, et al. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2017;28(12):3289-3300*), pertanto, con l'obiettivo di aggiornarla, è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 2015 (ultimo anno considerato dalla revisione sistematica) al 20 ottobre 2020. Sono stati individuati 5967 records da cui sono state selezionate 17 referenze che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, rispettivamente 8 studi primari e 9 revisioni sistematiche da cui sono stati ulteriormente estratti 17 studi. Infine, dalla revisione sistematca di partenza sono stati estratti ulteriori 17 articoli e da hand-search sono stati individuati altri 4 studi, per un totale di 46 pubblicazioni considerate.

Gli studi inclusi sono controllati e randomizzati in cui il gruppo di controllo è rappresentato dal trattamento con Calcio e/o Vitamina D. Si riportano i principali trial analizzati:

- **FREEDOM Trial**: affrontato dalle pubblicazioni di Boonen 2011 (baseline: vertebral fracture), Palacios 2015 (baseline: fragility fractures) e Kendler 2019 (baseline: vertebral, non vertebral or osteoporotic fracture) incentrati sul trattamento con Denosumab somministrato per 3 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3 anni dal reclutamento.
- **ACTIVE Trial**: affrontato dalle pubblicazioni di Cosman 2016 (baseline: vertebral or non vertebral fracture) e Watts 2019 (baseline: wrist fracture) incentrati sul trattamento con Abaloparatide somministrato per 18 mesi, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 18 mesi dal reclutamento.
- **Fracture Intervention Trial**: affrontato dalle pubblicazioni di Black 1996 (baseline: vertebral fracture), Quandt 2005 (baseline: vertebral fracture), Frankel 2013 (baseline: vertebral fracture) incentrati sul trattamento con Alendronato somministrato per 4.5 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3 anni dal reclutamento.
- **MORE Trial**: affrontato dalle pubblicazioni di Ettinger 1999 (baseline: vertebral fracture), Maricic 2002 (baseline: vertebral fracture), Delmas 2003 (baseline: vertebral fracture), Siris 2005 (baseline: vertebral fracture), Sontag 2010 (baseline: vertebral fracture) incentrati sul trattamento con Raloxifene somministrato per 4 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3-4 anni dal reclutamento.
- **VERT Trial**: affrontato dalle pubblicazioni di Harris 1999 (baseline: vertebral fracture), Reginster 2000 (baseline: vertebral fracture) e Kanis 2005 (baseline: vertebral fracture) incentrati sul trattamento con Risedronato somministrato per 3 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3 anni dal reclutamento.
- **FRACTURE PREVENTION Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Neer 2001 (baseline: vertebral fracture), Krege 2012 (baseline: vertebral fracture) incentrati rispettivamente sul trattamento con PTH e Teriparatide somministrato per 2 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 2 anni dal reclutamento.
- **TROPOS Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Reginster 2005 (baseline: vertebral fracture) incentrato sul trattamento con Stronzio ranelato somministrato per 3 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3 anni dal reclutamento somministrato per 5 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3 anni dal reclutamento.
- **TOWER Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Nakano 2014 (baseline: vertebral fracture) incentrato sul trattamento con Teriparatide somministrato per 72 settimane, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 72 settimane dal reclutamento.

- **HORIZON Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Lyles 2007 (baseline: hip fracture) incentrato sul trattamento con Zolendronato somministrato per 1 anno, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 2 anni dal reclutamento.
- **RUTH Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Ensrud 2008 (baseline: vertebral fracture) incentrato sul trattamento con Raloxifene somministrato per 5 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato fino a 7 anni dal reclutamento.
- **QUEST Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Chesnut 2005 (baseline: vertebral fracture) incentrato sul trattamento con Salmon calcitonin somministrato per 2 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 2 anni dal reclutamento.

Di seguito la lista dei restanti Randomized Controlled Trial (RCT) analizzati, per i quali si indica il sito della frattura al baseline, il trattamento anti-osteoporotico somministrato, il tempo di trattamento e il follow-up considerato per valutare l'outcome della rifrattura.

RCT	Baseline fracture	Treatment	Treatment period	Follow-up
Schemitsch 2020	Hip Fracture	Romosozumab	12 weeks	3 years
Meunier 2004	Vertebral Fracture	Strontium ranelate	3 years	3 years
Meunier 2009	Vertebral Fracture	Strontium ranelate	4 years	4 years
Greenspan 2007	Vertebral Fracture	PTH	18 months	18 months
Kaufman 2005	Vertebral Fracture	Teriparatide	12 months	18 months
Watts 2019	Wrist fracture	Teriparatide	18 months	18 months
Beaupre 2011	Hip fracture	Bisphosphonates	3 years	3 years
Liberman 1995	Vertebral fracture	Alendronate	3 years	3 years
Kushida 2004	Vertebral fracture	Alendronate	3 years	3 years
Cecilia 2008	Hip fracture	Alendronate	1 year	1 year
Li 2016	Hip fracture	Zolendronate	1 year	1 year
Clemmesen 1997	Vertebral fracture	Risedronate	2 years	3 years
Fogelman 2000	Any fracture	Risedronate	2 years	2 years
McClung 2001	Vertebral fracture	Risedronate	3 years	3 years
Reid 1994	Vertebral fracture	Pamidronate	2 years	2 years
Brumsen 2002	Vertebral fracture	Pamidronate	5 years	3 years
Chesnut 2004	Vertebral fracture	Ibandronate	3 years	3 years
Matsumoto 2009	Vertebral fracture	Minodronate	2 years	2 years
McCloskey 2004	Vertebral fracture	Clodronate	3 years	3 years
Nakamura 2006	Vertebral fracture	Raloxifene	1 year	1 year
Silverman 2008	Vertebral fracture	Raloxifene	3 years	3 years
		Bazedoxifene		
Palacios 2015	Vertebral fracture	Bazedoxifene	7 years	2 years
Chesnut 2000	Vertebral fracture	Salmon Calcitonin	60 months	3 years
Sugimoto 2018	Vertebral fracture	Elcatonin	144 weeks	3 years

Gli studi individuati permettono di rispondere alla seguente comparazione:

Somministrazione del trattamento anti-fratturativo verso placebo

OUTCOME CRITICI

Si è valutato l'outcome relativo alla **rifrattura** nei pazienti trattati con farmaci anti-fratturativi (per cui si suppone abbiano ricevuto una corretta attribuzione della fragilità, considerata causa o concausa della frattura), rispetto ai pazienti non trattati (o trattati solamente con supplemento di Calcio e Vitamina D).

I risultati sono riportati di seguito, ordinati rispetto alla finestra temporale in cui è stato valutato l'outcome di rifrattura.

RIFRATTURA A 12-18 MESI

La **Figure 2** risponde al quesito di efficacia del trattamento anti-fratturativo rispetto al non intervento (placebo) per il rischio di rifrattura **dai 12 ai 18 mesi** dalla frattura indice.

I risultati, nella **Figure 2**, mostrano le evidenze relative a nuove fratture dai 12 ai 18 mesi dalla frattura indice e sono classificate rispetto al sito della nuova frattura (vertebrale o non vertebrale). Per ognuno dei trial considerati, è stato specificato il sito della frattura indice ed il trattamento farmacologico assunto nel gruppo di intervento.

Dalla stima pooled emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura pari al 60%, a seguito dell'assunzione di farmaci anti-fratturativi nel paziente fratturato. In particolare, si mostra una riduzione del rischio di rifrattura vertebrale, mentre per il rischio di rifrattura non vertebrale la stima non risulta essere significativa.

Refracture at 12-18 months among fractured, treated or not, patients:

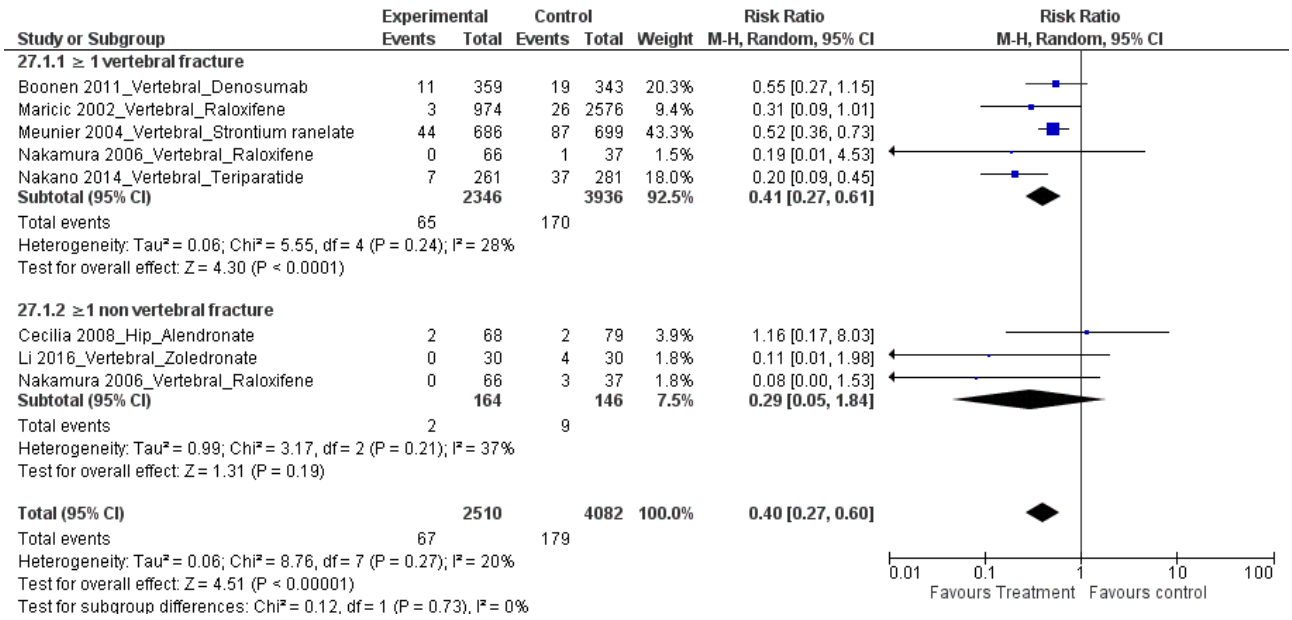


Figure 2. Risk ratio of refracture (at 12-18 months) among treated vs not treated fractured patients.

RIFRATTURA A 18-24 MESI

La **Figure 3** risponde al quesito di efficacia del trattamento anti-fratturativo rispetto al non intervento (placebo) per il rischio di rifrattura **dai 18 ai 24 mesi** dalla frattura indice.

I risultati, nella **Figure 3**, mostrano le evidenze relative a nuove fratture dai 18 ai 24 mesi dalla frattura indice e sono classificate rispetto al sito della nuova frattura (vertebrale o non vertebrale). Per ognuno dei trial considerati, è stato specificato il sito della frattura indice ed il trattamento farmacologico assunto nel gruppo di intervento. Nel caso in cui lo studio abbia riportato il sito specifico della nuova frattura non vertebrale, questo è stato indicato tra parentesi.

Dalla stima pooled emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura del 45% a seguito dell'assunzione di trattamenti anti-fratturativi nel paziente fratturato. In particolare, si mostra una chiara riduzione del rischio di rifrattura sia vertebrale, che non vertebrale.

Refracture at 18-24 months among fractured, treated or not, patients:

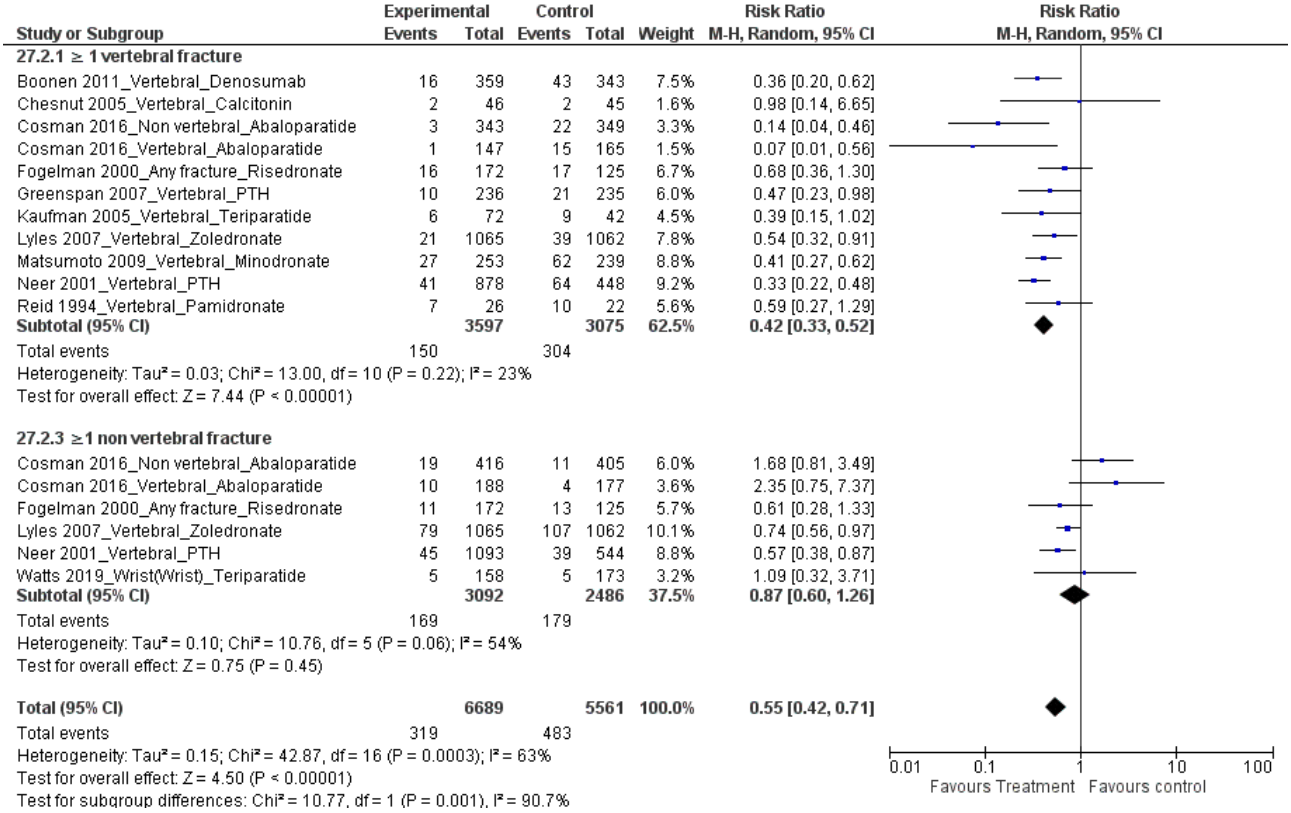


Figure 3. Risk ratio of refracture (at 18-24 months) among treated vs not treated fractured patients.

Among treated vs no treated, here the number of subjects affected by non vertebral refracture: Neer 2001 (foot 5 vs 4; hip 5 vs 4; humerus 7 vs 5; pelvic 1 vs 3; rib 10 vs 10; wrist 17 vs 13).

RIFRATTURA A 3 ANNI

La **Figure 4** risponde al quesito di efficacia del trattamento anti-fratturativo rispetto al non intervento (placebo) per il rischio di rifrattura **a 3 anni** dalla frattura indice.

I risultati, nella **Figure 4**, mostrano le evidenze relative a nuove fratture a 3 anni dalla frattura indice e sono classificate rispetto al sito della nuova frattura (vertebrale o non vertebrale). Per ognuno dei trial considerati, è stato specificato il sito della frattura indice ed il trattamento farmacologico assunto nel gruppo di intervento.

Dalla stima pooled, emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura del 34% a seguito dell'assunzione dei trattamenti anti-fratturativi nel paziente fratturato. In particolare, si mostra una riduzione del rischio di rifrattura sia vertebrale, che non vertebrale.

Refracture at 3 years among fractured, treated or not, patients:

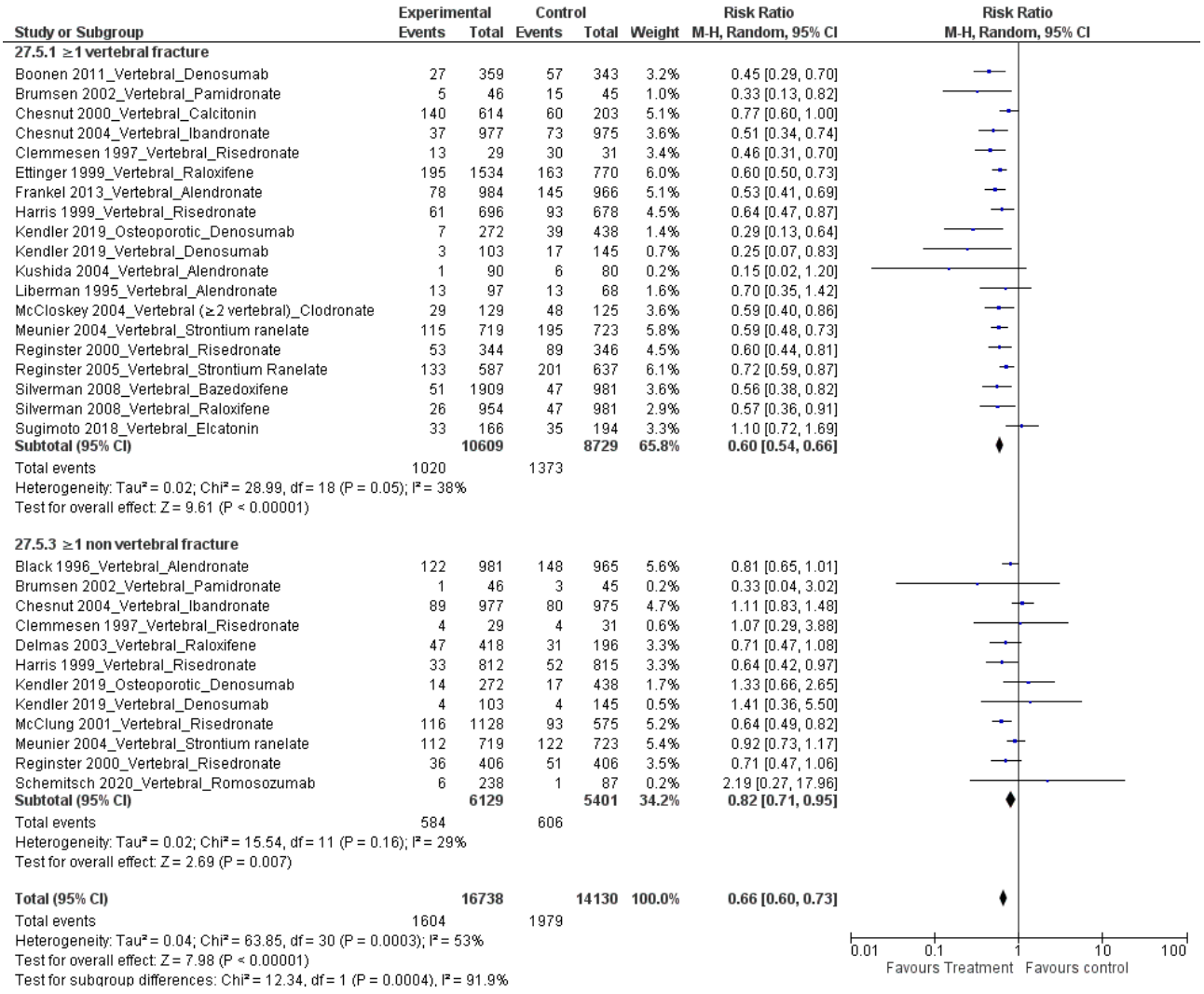


Figure 4. Risk ratio of refracture (at 3 years) among treated vs not treated fractured patients.

Among treated vs no treated, here the number of subjects affected by non vertebral refracture: with a baseline osteoporotic fracture in Kendler 2019 (foot 0 vs 1; forearm 5 vs 4; hand 0 vs 1; hip 3 vs 1; lower leg 1 vs 2; pelvic 1 vs 1; shoulder 3 vs 4; thorax 1 vs 3);with a baseline vertebral fracture in Schemitsch 2020 (femur 1 vs 0; hip 3 vs 0; pelvic 1 vs 0; tibia 0 vs 1; femoral neck 1 vs 0).

RIFRATTURA DOPO 3 ANNI

La **Figure 5** risponde al quesito di efficacia del trattamento anti-fratturativo rispetto al non intervento (placebo) per il rischio di rifrattura **a più di 3 anni** dalla frattura indice.

I risultati, nella **Figure 5**, mostrano le evidenze relative a nuove fratture a più di 3 anni dalla frattura indice e sono classificate rispetto al sito della nuova frattura (vertebrale o non vertebrale). Per ognuno dei trial considerati, è stato specificato il sito della frattura indice ed il trattamento farmacologico assunto nel gruppo di intervento.

Dalla stima pooled, emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura del 32% a seguito dell'assunzione dei trattamenti anti-fratturativi nel paziente fratturato. In particolare, si mostra una significativa riduzione del rischio di rifrattura vertebrale, tuttavia non si mostra un chiaro beneficio del trattamento anti-fratturativo rispetto al rischio di rifrattura non vertebrale.

Refracture after 3 years among fractured, treated or not, patients:

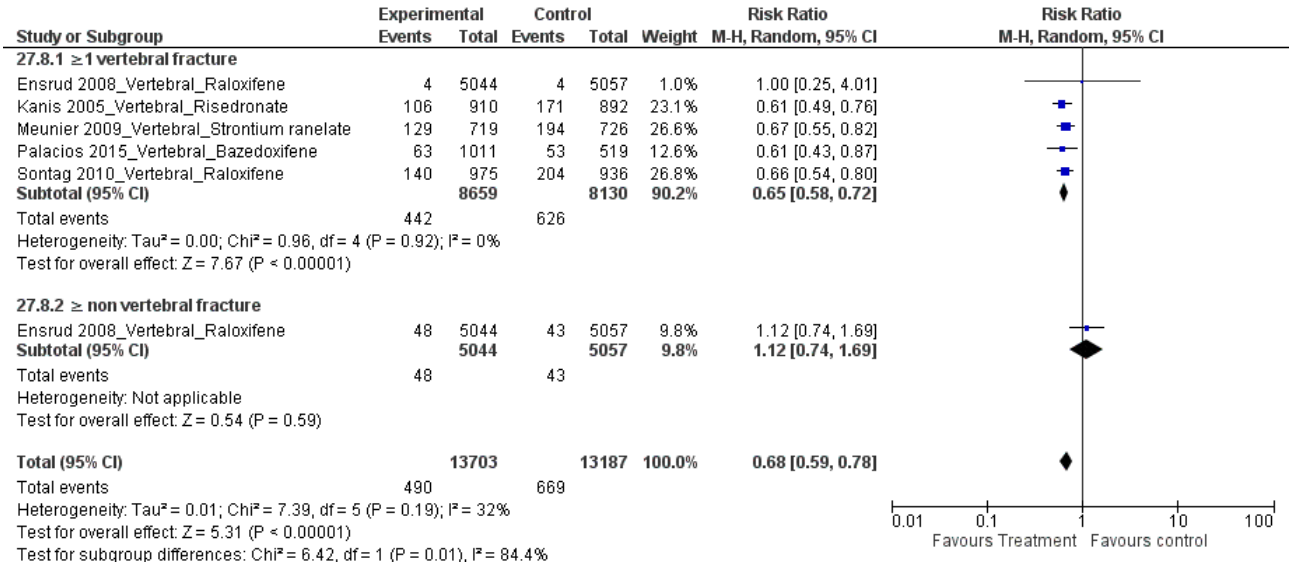


Figure 5. Risk ratio of refracture (after 3 years) among treated vs not treated fractured patients.

ANALISI STRATIFICATE PER FRATTURA AL BASELINE

Le seguenti meta-analisi sono state stratificate a seconda del sito della frattura al baseline, indicato come:

i) frattura vertebrale,

ii) frattura non vertebrale,

iii) frattura osteoporotica (quando il sito non è stato specificato).

Gli studi sono stati etichettati in base al tempo alla rifrattura: 1) da 12 a 18 mesi, 2) da 18 a 24 mesi, 3) a 3 anni, 4) a più di 3 anni.

Per gli studi che riportano diversi time point, è stata considerata la finestra temporale più ristretta.

Inoltre, nel caso in cui vi siano più pubblicazioni relative allo stesso trial, è stata selezionata la sola pubblicazione con campione più ampio e finestra temporale più ristretta.

- **Frattura vertebrale**

Considerando i soggetti con frattura vertebrale al baseline, a seguito dell'assunzione dei trattamenti anti-fratturativi, dalla stima pooled emerge una riduzione significativa del 38% del rischio di rifrattura, con un chiaro beneficio sia per la rifrattura vertebrale che non vertebrale.

Refracture among treated or not patients who had suffered a vertebral fracture:

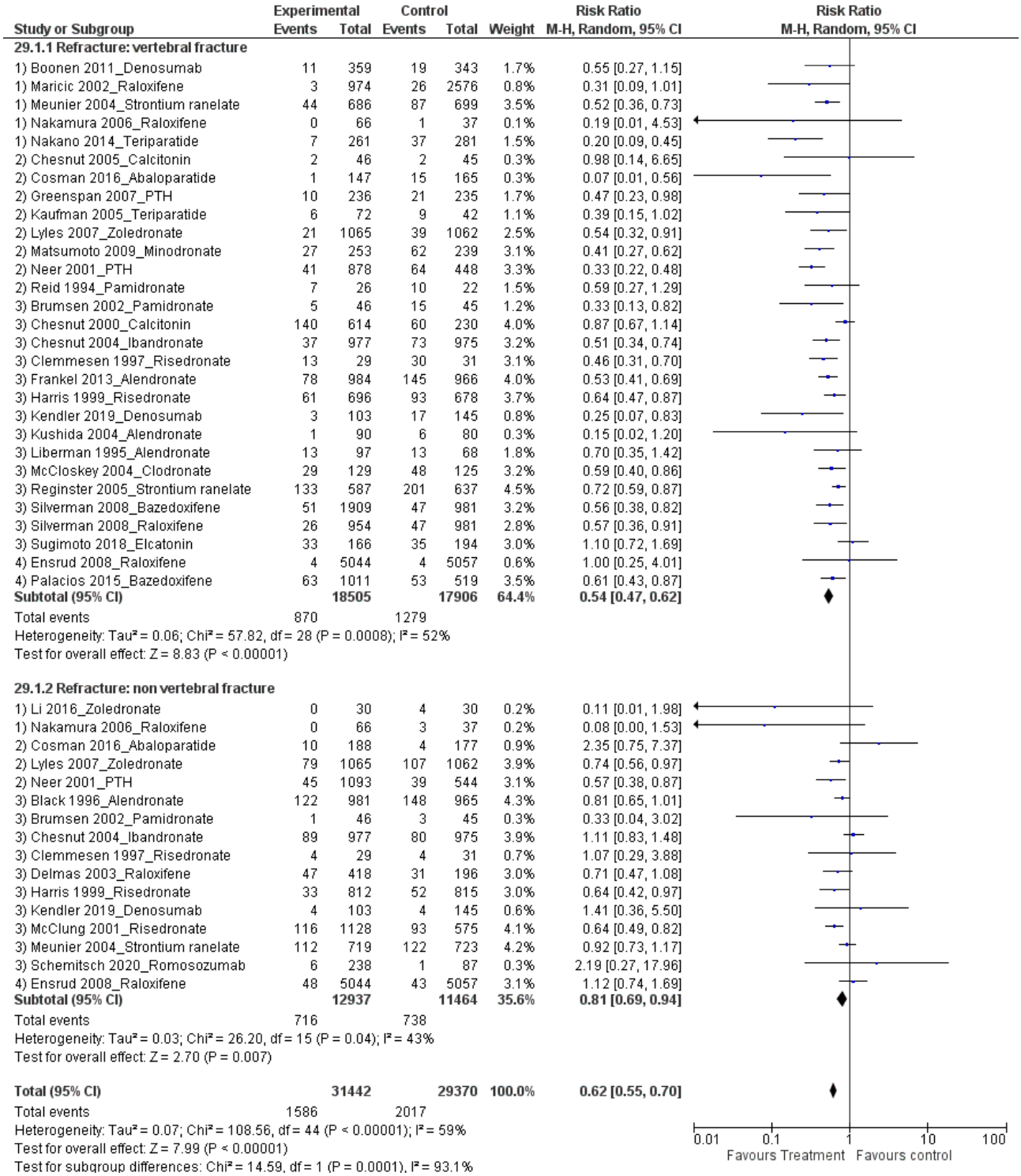


Figure 6. Risk ratio of refracture among treated vs not treated patients with a vertebral fracture.

- **Frattura non vertebrale**

Considerando i soggetti con frattura non vertebrale al baseline, a seguito dell'assunzione dei trattamenti anti-fratturativi, dalla stima pooled emerge una riduzione significativa del 26% del rischio di rifrattura, con un beneficio più chiaro per le rifratture vertebrale rispetto alle fratture non vertebrali.

Refracture among treated or not patients who had suffered a non vertebral fracture:

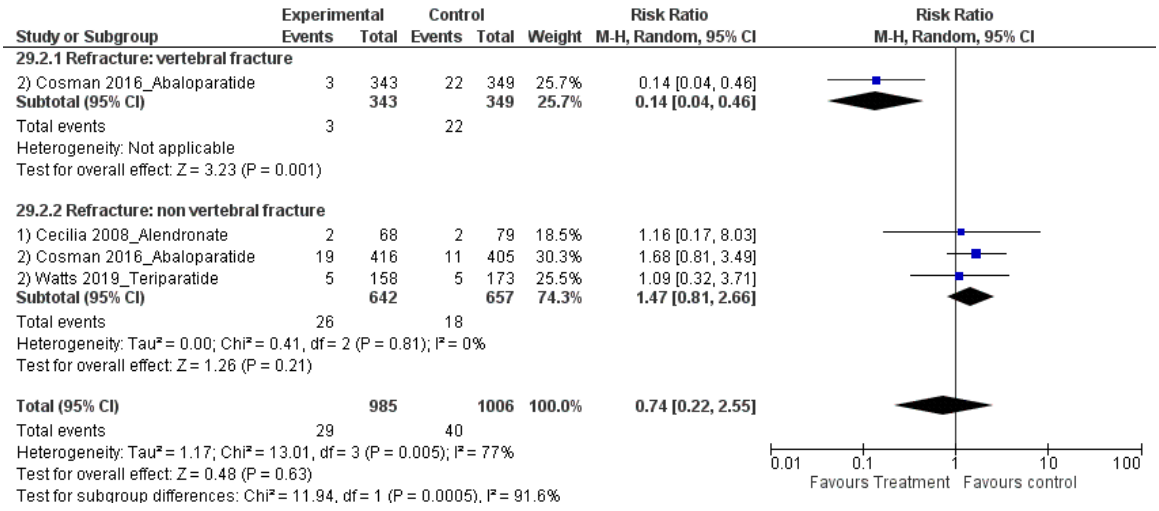


Figure 7. Risk ratio of refracture among treated vs not treated patients with a non vertebral fracture.

- **Frattura osteoporotica**

Considerando i soggetti con frattura osteoporotica al baseline, a seguito dell'assunzione dei trattamenti anti-fratturativi, dalla stima pooled non emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura.

Refracture among treated or not patients who had suffered an osteoporotic fracture:

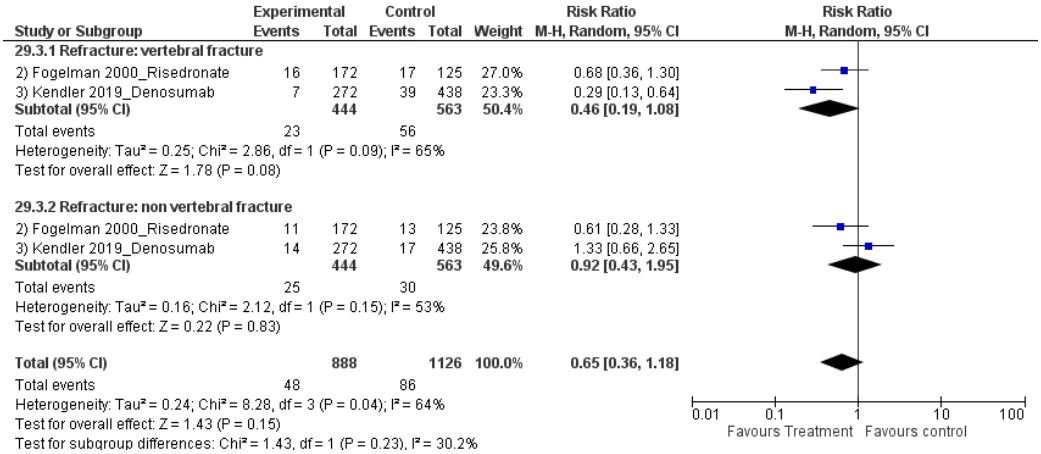


Figure 8. Risk ratio of refracture among treated vs not treated patients with an osteoporotic fracture.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

≥2 vertebral fractures at 18-24 months among fractured, treated or not, patients:

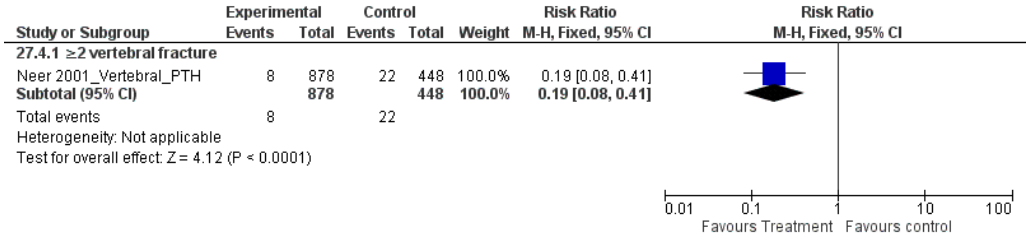


Figure 9. Risk ratio of refracture (at 18-24 months) among treated vs not treated fractured patients.

Fragility fractures at 18-24 months among fractured, treated or not, patients:

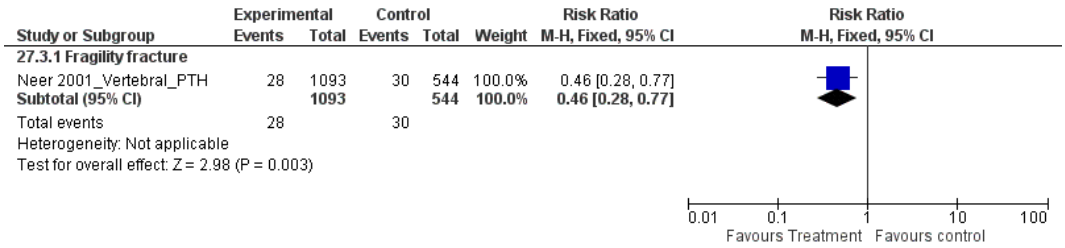


Figure 10. Risk ratio of fragility fractures (at 18-24 months) among treated vs not treated fractured patients.

≥2 vertebral fractures OR non vertebral fractures at 3 years among fractured, treated or not, patients:

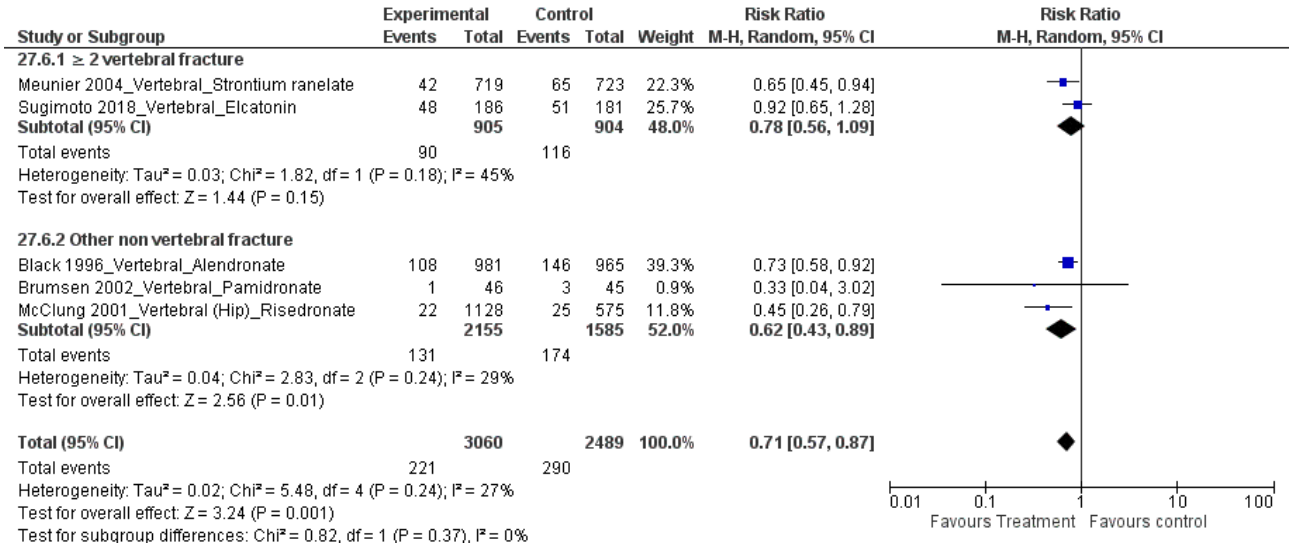


Figure 11. Risk ratio of ≥2 vertebral fractures OR non vertebral fractures (at 3 years) among treated vs not treated fractured patients.

Among treated vs no treated, here the number of subjects affected by non vertebral refracture: Black 1996 (arm 21 vs 22; chest/sternum 3 vs 1; foot 14 vs 17; hand 5 vs 7; hip 11 vs 22; lower leg 9 vs 12; pelvic 6 vs 9; rib 15 vs 12; shoulder 2 vs 3; wrist 22 vs 41); Brumsen 2002 (hip 1 vs 1; wrist 0 vs 2).

Fragility or osteoporotic fractures at 3 years among fractured, treated or not, patients:

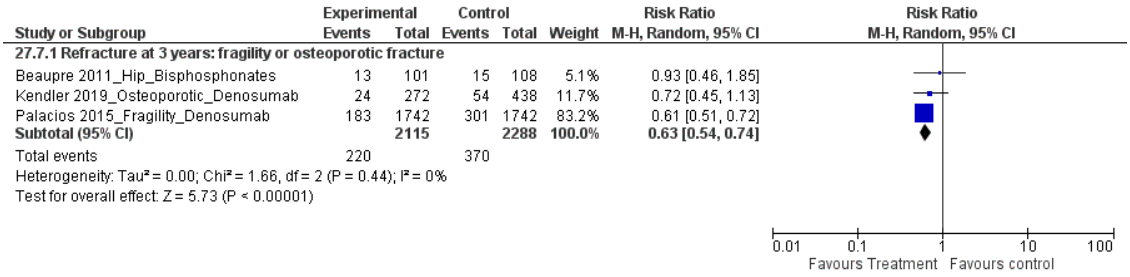


Figure 12. Risk ratio of fragility or osteoporotic fractures (at 3 years) among treated vs not treated fractured patients.

RISK OF REFRACTURE BY SELECTING HIGH QUALITY RCTs (as reported in the Appendix D).

Refracture at 18-24 months among fractured, treated or not, patients (high quality RCTs):

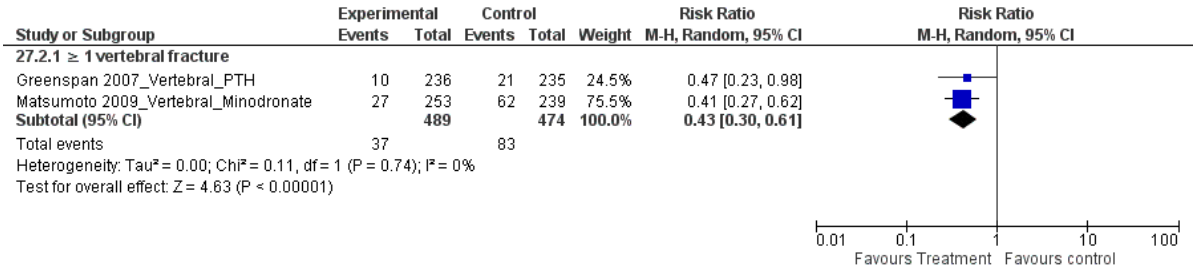


Figure 13. Risk ratio of vertebral fractures (at 18-24 months) among treated vs not treated fractured patients.

Refracture at 3 years among fractured, treated or not, patients (high quality RCTs):

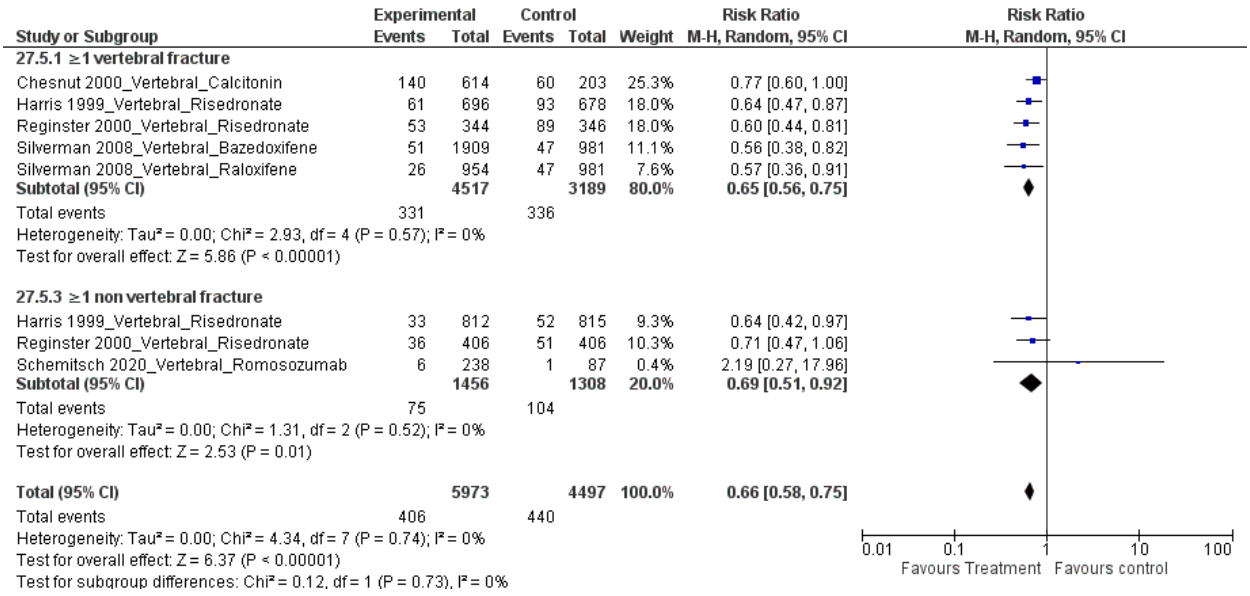


Figure 14. Risk ratio of refractures (at 3 years) among treated vs not treated fractured patients.

Refracture more than 3 years among fractured, treated or not, patients (high quality RCTs):

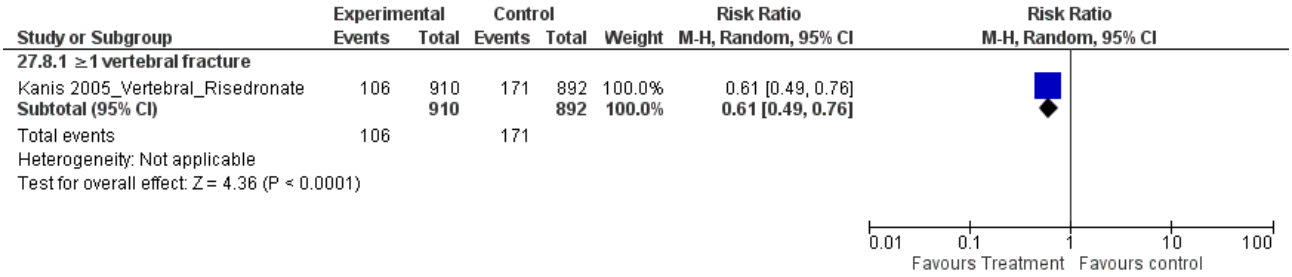
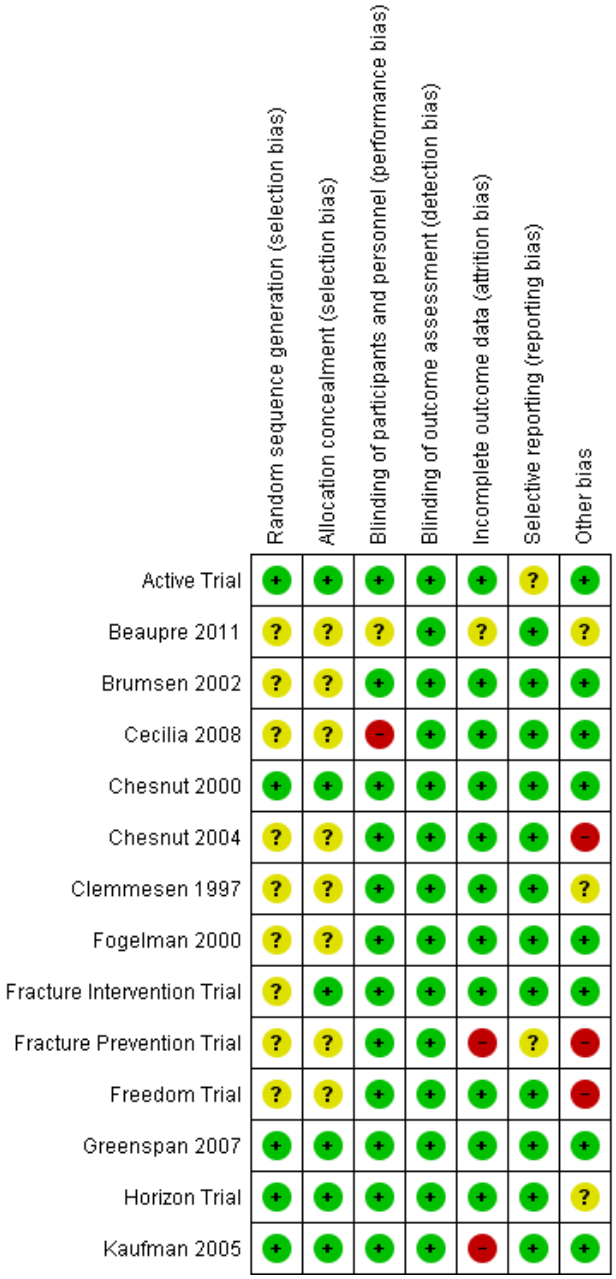
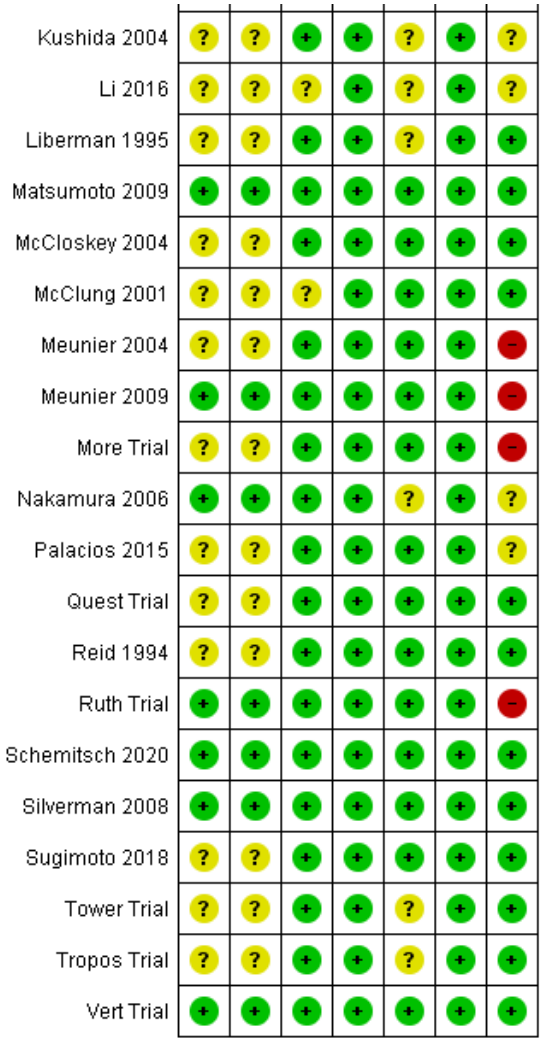


Figure 15. Risk ratio of refractures (more than 3 years) among treated vs not treated fractured patients.

Appendice D. Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi




Kushida 2004
Li 2016
Liberman 1995
Matsumoto 2009
McCloskey 2004
McClung 2001
Meunier 2004
Meunier 2009
More Trial
Nakamura 2006
Palacios 2015
Quest Trial
Reid 1994
Ruth Trial
Schemitsch 2020
Silverman 2008
Sugimoto 2018
Tower Trial
Tropos Trial
Vert Trial

STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI:

FREEDOM Trial*: affrontato dalle pubblicazioni di Boonen 2011, Palacios 2015 e Kendler 2019

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Randomization was 1:1. Randomization was stratified according to 5-year age groups.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	FREEDOM was an international, multicenter, randomized, **double-blind**, placebo-controlled study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	A data and safety monitoring committee reviewed unblinded data at least twice yearly.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Analyses of efficacy were based on the intention-to-treat principle. Missing values were imputed by carrying forward the last observation. Of these subjects, 60 (31 in the denosumab group and 29 in the placebo group) were excluded from all analyses because the participation of their study center was halted owing to issues related to study procedures and the reliability of data.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The trial and consent process were approved by the institutional review boards and ethics committees overseeing the study sites in the United States and other countries; 139 of 142 boards that reviewed the protocol approved it. The trial was registered with ClinicalTrials.gov number NCT00089791 All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	HIGH RISK	Funding. This study was funded by Amgen Inc. Analyses were performed by the sponsor and confirmed by an analyst at the San Francisco Coordinating Center. The authors received all analyses that they requested. The sponsor designed the protocol with advice from external investigators and was responsible for the management and quality control of data collected by the clinical sites. Similarity at baseline. Baseline characteristics were similar between the two study groups.

[*] Information extracted from: Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Nov 5;361(19):1914. PMID: 19671655.

ACTIVE Trial*: affrontato dalle pubblicazioni di Cosman 2016 e Watts 2019

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Between April 26, 2011, and March 11, 2013, participants were randomized using a permuted-blocks design with a block size of 6 in a ratio of 1:1:1 to 1 of the 3 treatment groups.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Between April 26, 2011, and March 11, 2013, participants were randomized using a permuted-blocks design with a block size of 6 in a ratio of 1:1:1 to 1 of the 3 treatment groups.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Randomized distribution of participants to study groups was doubleblind. Abaloparatide and placebo were administered with identical pen injector devices under identical storage and dispensing conditions. Because the teriparatide device is a trademarked pen, it could not be reproduced, and the drug is not approved for dispensing from a different injection device (eg, a syringe) to blind it. After opening the identical assigned study medication kit after randomization on day 1, it became apparent to investigators and patients whether open-label teriparatide or either double-blind abaloparatide or doubleblind placebo had been assigned. Treatment was blinded from radiologists, adjudicators and assessors.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	To evaluate the statistical effect of missing data on incidence of new vertebral fractures, a sensitivity analysis was performed based on the multiple imputation method. This method used a logistic regression model to augment the data set by imputing the missing outcome multiple times to characterize the uncertainty of the imputation. A total of 2463 women were randomized at 28 study centers in 10 countries to receive abaloparatide. Overall, 1901 participants (77.2%) completed all study visits, and 2118 (86%) participants had post-randomization radiographs that were assessed for new morphometric vertebral fractures (primary end point).
Selective reporting (reporting bias)	UNCLEAR RISK	Prespecified exploratory BMD outcomes included comparison between abaloparatide and placebo for change from baseline at 6 and 12 months at total hip, femoral neck, and lumbar spine. The protocol allowed discontinuation of calcium, vitamin D, and the study drug for hypercalcemia or hypercalciuria, which caused 1 participant from the abaloparatide group and 1 patient from the teriparatide group to discontinue study participation. The protocol specified that participants be withdrawn from the study if they had confirmed significant deterioration from baseline (>7.0%) of BMD at lumbar spine or hip; experienced treatment-related serious adverse events; developed severe hypersensitivity to subcutaneous abaloparatide or

		teriparatide; were unable to complete study treatment; refused treatment; developed protocol-defined hypercalcemia or hypercalciuria; or were lost to follow-up. Participants provided written informed consent, and the protocol was approved by the respective institutional review boards. This study was conducted in compliance with Good Clinical Practice and the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki. Study protocols were approved by appropriate health authorities and ethics committees at each site The trial was registered with clinicaltrials.gov identifier NCT01343004 NOT FOUND: Provide additional evidence of bone safety through histomorphometric assessment of bone biopsy samples in a randomized subset of patients from the Abaloparatide-SC, Placebo, and teriparatide groups
Other bias	LOW RISK	Funding. This study was funded by Radius Health. Radius Health, in conjunction with the Center for Clinical and Basic Research and outside consultants, developed the study protocol and statistical analysis plan and analyzed the data. Data were collected by the investigators at the sites listed below. Employees of Radius Health contributed as authors of the article. Final decision to submit the manuscript for publication was made by the authors. Similarity at baseline. Baseline characteristics were similar among treatment groups.

[*] Information extracted from: Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(7):722–733. doi:10.1001/jama.2016.11136

Fracture Intervention Trial: affrontato dalle pubblicazioni di Black 1996, Quandt 2005, Frankel 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Women were randomly assigned treatment in blocks of ten, with stratification within clinical centre.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	The technicians and the study radiologist remained unaware of treatment allocation during their assessments.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Several measures were used to ensure maintenance of masking: all investigators involved with outcome and adverse-experience data were unaware of treatment assignment; participants and clinicians were not told the results of BMD measurements during follow-up; and, at the coordinating centre, the treatment assignments were available only to the statistician responsible for reports to the Data and Safety Monitoring Board. When bone loss (as monitored by the coordinating centre) exceeded predetermined values, the clinical centre investigators were informed of the bone loss (but not treatment assignment) and could, at their discretion, discuss these results with the participants or their personal physicians.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	The independent Data and Safety Monitoring Board examined endpoints and adverse experiences by treatment group twice a year, with predefined operating guidelines.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Analyses were by intention to treat. For calculation of follow-up time for those participants who were still alive but did not have closeout visits (n=33), we assumed that they had 36 months of follow-up irrespective of the date of their last contact with the clinical centre.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All women provided written informed consent, and the study protocol was approved by the institutional review board at each participating clinical centre. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This study was supported by funding from Merck Research Laboratories, Rahway, New Jersey, USA. Similarity at baseline. Potential confounding variables were similarly distributed between the treatment groups.

MORE Trial: affrontato dalle pubblicazioni di Ettinger 1999, Maricic 2002, Delmas 2003, Siris 2005, Sontag 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Within each substudy, women were randomly assigned to treatment groups and were asked to take daily 1 of 3 types of identically appearing pills: placebo or 60 mg or 120 mg of raloxifene. Randomization was performed by the Eli Lilly Clinical Trials Materials Group, Indianapolis, Ind. This clinical trials group was also responsible for packaging the study drug materials but was not involved in either study design or patient monitoring. Study drug assignments were generated randomly
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Within each substudy, women were randomly assigned to treatment groups and were asked to take daily 1 of 3 types of identically appearing pills: placebo or 60 mg or 120 mg of raloxifene. Randomization was performed by the Eli Lilly Clinical Trials Materials Group, Indianapolis, Ind. This clinical trials group was also responsible for packaging the study drug materials but was not involved in either study design or patient monitoring. Study drug assignments were generated randomly
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	All vertebral radiographs were assessed at a central site by radiologists blinded to treatment group assignment.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	All analyses were performed as intention to treat (ie, participants were classified according to their substudy group and treatment assignment regardless of compliance). Missing post-baseline data were imputed by carrying forward the last observation.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The protocol was approved by the human studies review board at each center, and informed consent was obtained. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	HIGH RISK	Funding The research was supported by a grant from Eli Lilly and Company. Data were analyzed at Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Co. Similarity at baseline: There were no statistically significant differences in baseline characteristics

VERT Trial: affrontato dalle pubblicazioni di Harris 1999, Reginster 2000, Kanis 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Patients were randomly assigned (block size of 3 within each stratum at each study center) to 1 of 3 treatment groups: risedronate, 5 mg/d; risedronate, 2.5 mg/d; or placebo. The randomization schedule was generated by Quintiles Inc (Durham, NC) using SAS version 6.07. Treatment assignment were based on a randomization number issued to each patient after completion of screening procedures.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Patients were randomly assigned (block size of 3 within each stratum at each study center) to 1 of 3 treatment groups: risedronate, 5 mg/d; risedronate, 2.5 mg/d; or placebo. The randomization schedule was generated by Quintiles Inc (Durham, NC) using SAS version 6.07. Treatment assignment were based on a randomization number issued to each patient after completion of screening procedures.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	A number of procedures were in place to maintain blinding throughout the study. During the trial, the randomization schedule was held by a clinical research organization (Covance, Princeton, NJ). Covance staff, the investigators, and other research personnel remained blinded to the treatment assignments in the placebo and 5-mg risedronate treatments group when the 2-mg risedronate arm was discontinued. Treatment assignment could be released to the investigators only for reasons of patient safety. To protect the blinding, the placebo and risedronate tablets were physically indistinguishable, and the study medication was provided in coded containers labeled with dosing instructions. The radiologists remained blinded to treatment assignment while performing all vertebral fracture assessment.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	The radiologists remained blinded to treatment assignment while performing all vertebral fracture assessment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Efficacy analyses were performed on an intention to treat basis. The proportion of subjects discontinuing study participation was high, but not higher than the authors had anticipated in the sample size calculation and not remarkably higher than that seen in other recent osteoporosis trial. Factors that might have contributed to a high withdrawal rate include the duration of the study, the age of the subjects, and the conduct of the study at a large number of study center. There were no evident differences between the treatment groups in the proportion of subjects discontinuing treatment or in the reason for withdrawal.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding The research was supported by a Procter & Gamble Pharmaceuticals and Hoechst Marion Roussel Similarity at baseline: All treatment groups had similar demographic characteristics and BMD values at baseline

Fracture Prevention Trial: affrontato dalle pubblicazioni di Neer 2001 e Krege 2012

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	The women gave themselves daily injections of placebo for two weeks and were then randomly assigned to receive placebo or 20 or 40 μg of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in a regimen of daily, self-administered injections.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	The women gave themselves daily injections of placebo for two weeks and were then randomly assigned to receive placebo or 20 or 40 μg of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in a regimen of daily, self-administered injections.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Radiologists at a central location who knew the temporal sequence of the radiographs, but not the treatment assignments, graded each woman's vertebrae as normal (i.e., normal height) or as mildly, moderately, or severely deformed (i.e., a decrease in height of approximately 20 to 25 percent, 26 to 40 percent, or more than 40 percent, respectively).
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	In December 1998, all women were invited to a termination visit because the sponsor had stopped the study. The sponsor terminated the study early in order to evaluate the clinical relevance of the finding that osteosarcomas developed in Fischer 344 rats during a long-term toxicologic study of parathyroid hormone (1-34).
Selective reporting (reporting bias)	UNCLEAR RISK	Not found: blood counts.
Other bias	HIGH RISK	Funding. Supported by Eli Lilly. Dr. Eriksen owns stock in Eli Lilly. JH Krege and XWan are employees of Eli Lilly and Company. Similarity at baseline. The base-line characteristics of the women in the three study groups were similar.

TROPOS Trial: affrontato dalla pubblicazione di Reginster 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were randomly assigned to receive either 2 g/d strontium ranelate or placebo powder for 5 yr
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were randomly assigned to receive either 2 g/d strontium ranelate or placebo powder for 5 yr
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	During the study, nonvertebral fractures were reported by study investigators based on written documentation provided and documented in the source document (radiograph, radiological report, copy of the hospitalization/emergency department report). Only documented nonvertebral fractures were taken into account in the statistical analysis.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Anti-fracture efficacy was analyzed on an intention-to-treat (ITT) basis. Withdrawals due to AEs: 24.2% in the strontium ranelate group and 21.6% in the placebo group.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study was approved by the Institutional Review Boards. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding: This study was supported by Laboratoires Servier. Similarity at baseline: Baseline characteristics of the placebo and treated groups were similar in the ITT population

TOWER Trial: affrontato dalla pubblicazione di Nakano 2014

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Subjects were randomly assigned to receive weekly subcutaneous injections of placebo (n = 290) or 56.5 lg of teriparatide (n = 288) for 72 weeks. All subjects received daily oral supplements of calcium 610 mg, vitamin D 400 IU, and magnesium 30 mg.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Subjects were randomly assigned to receive weekly subcutaneous injections of placebo (n = 290) or 56.5 lg of teriparatide (n = 288) for 72 weeks. All subjects received daily oral supplements of calcium 610 mg, vitamin D 400 IU, and magnesium 30 mg.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Incident vertebral fracture assessment was conducted by an independent committee of three experts who were blinded to the treatment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Not reported.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The protocol of the TOWER study was approved by the institutional review boards at each participating institution and was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding: This study was supported by Asahi Kasei Pharma Corporation. Similarity at baseline: There was no significant difference in any of the baseline indices between the teriparatide group and the placebo group.

HORIZON Trial: affrontato dalla pubblicazione di Lyles 2007

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Patients were randomly assigned to study groups at a central location through an interactive voice response system that created randomized permuted blocks according to site. Because the infusion of zoledronic acid sometimes caused an influenza like syndrome in previous studies, 15 patients were given acetaminophen at the time of the study drug infusion and then as needed for the next 72 hours.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Patients were randomly assigned to study groups at a central location through an interactive voice response system that created randomized permuted blocks according to site. Because the infusion of zoledronic acid sometimes caused an influenza like syndrome in previous studies, 15 patients were given acetaminophen at the time of the study drug infusion and then as needed for the next 72 hours.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Study patients, investigators, steering committee members, the study sponsor, and faculty who adjudicated the clinical and safety end points remained unaware of study-group assignments throughout the trial.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Study patients, investigators, steering committee members, the study sponsor, and faculty who adjudicated the clinical and safety end points remained unaware of study-group assignments throughout the trial. A possible vertebral fracture required blinded review of both baseline and recent radiographs with the use of a semiquantitative technique.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	A total of 3.0% of patients were lost to follow-up, and the rate of loss was similar in the two groups. All patients received their intravenous study medication (zoledronic acid or placebo) unless it was withheld because of a decrease in the calculated creatinine clearance to a level below 30 ml per minute.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding Supported by Novartis. Data analysis was performed by the sponsor and confirmed by independent statisticians at the Coordinating Center at the University of California at San Francisco, San Francisco Similarity at baseline: Baseline demographic and clinical characteristics were similar in the two groups

RUTH Trial*: affrontato dalla pubblicazione di Ensrud 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Randomization was performed with the use of an interactive voice-response telephone system stratified according to study site.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Randomization was performed with the use of an interactive voice-response telephone system stratified according to study site.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Investigators, participants, laboratory staff, and the sponsor (Eli Lilly) were blinded to participants' treatment assignment. Treatment assignment was revealed to investigators only for reasons of participants' safety. The study drug was permanently discontinued when the treatment assignment was revealed to a participant (26 women) or breast cancer or venous thromboembolism was diagnosed
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Reported outcomes of coronary events, breast cancer, stroke, venous thromboembolism, and death were adjudicated by committees of experts who were unaware of participants' treatment assignment and who were not employees of the sponsor. Employees of the sponsor, who were unaware of the treatment assignment, adjudicated the secondary outcomes of fracture, myocardial revascularization, non coronary arterial revascularization, amputation of a leg, and hospitalization for any cause.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	The study was completed by 79 percent of women in the placebo group and 80 percent in the raloxifene group (P = 0.02)
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The executive committee developed the protocol in collaboration with the sponsor. The protocol was approved by the ethics review board at each investigative site. The trial was registered with ClinicalTrials.gov number NCT00190593. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	HIGH RISK	Funding Eli Lilly was the sponsor. The executive committee developed the protocol in collaboration with the sponsor. The data were analyzed by the sponsor according to the prespecified analysis plan. The executive committee had unrestricted request-based access to data, which were retained by the sponsor. Employees of the sponsor, who were unaware of the treatment assignment, adjudicated the secondary outcomes of fracture, myocardial revascularization, non coronary arterial revascularization, amputation of a leg, and hospitalization for any cause. Similarity at baseline: The treatment groups were similar with respect to baseline characteristics, except the

		raloxifene group had a slightly higher cardiovascular risk score and a higher proportion of women reporting coronary-artery bypass grafting.

* Information extracted from: Barrett-Connor, Elizabeth & Mosca, Lori & Collins, Peter & Geiger, Mary Jane & Grady, Deborah & Kornitzer, Marcel & McNabb, Michelle & Wenger, Nanette. (2006). Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. Obstetrical & Gynecological Survey. 61. 787-789. 10.1097/01.ogx.0000248825.32323.b3.

QUEST Trial: affrontato dalla pubblicazione di Chesnut 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	A computer-generated 1:1 randomization
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	A computer-generated 1:1 randomization
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Anterior-posterior (AP) and lateral thoracic and lumbar spine X-rays were evaluated by two of the study investigators (CHC, AS) for the presence of compression fracture
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Seventy-one of the enrolled 91 women (78%) completed the 2-year study: 33 (72%) in the treated group and 38 (84%) in the placebo control group. Two subjects in the treated group discontinued the study because of nasal events including rhinitis; however, there were no significant differences between treated and control groups in women discontinuing the study. Given the exploratory nature of the trial, it was specified that no imputation method would be used to account for missing data and that the main analysis would be based on observed data only.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study protocol was approved by the University of Washington Institutional Review Board, and all women provided written informed consent. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding This study was funded by grants from Novartis Pharmaceuticals. P Pitzel, RN, J Kaiser RN, and S Danielson contributed to the clinical and administrative care of the research subjects. Similarity at baseline: No significant differences were noted between treated and control groups for these parameters.

Schemitsch 2020

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	An interactive voice response system was used to randomize patients 2:3:3:3 to receive 70, 140, or 210 mg of romosozumab or a placebo; randomization was stratified into 7 strata by the type of fracture and fixation device and age.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	An interactive voice response system was used to randomize patients 2:3:3:3 to receive 70, 140, or 210 mg of romosozumab or a placebo; randomization was stratified into 7 strata by the type of fracture and fixation device and age.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	All participants and study personnel were blinded to the type of treatment.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	All participants and study personnel were blinded to the type of treatment. Analyses of efficacy and safety were performed after unblinding and included all randomized patients who had received ‡1 dose of the investigational product.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Adverse events leading to discontinuation of use of the investigational product or participation in the study were comparable between treatment groups
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study was performed in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the independent ethics committee or institutional review board at each site. The study was registered in ClinicalTrials.gov with number NCT01081678. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding: This study was funded by Amgen, Inc. and UCB Pharma. Medical writing support for this paper was funded by Amgen, Inc. and provided by Kathryn Boorer, PhD, of KB Scientific Communications, LLC. Similarity at baseline: Baseline demographics and disease characteristics were generally balanced across the treatment groups; however, there was a higher percentage of women in the placebo group (75.3%) than in the total romosozumab group (66.3%) and a higher percentage of Asian patients in the 210-mg romosozumab group (21.1%) than in the other groups (11.7% to 13.5%)

Meunier 2004

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	After a run-in period of 2 to 24 weeks, depending on the severity of the deficiency of calcium and vitamin D, the subjects were randomly assigned to receive 2 g a day of strontium ranelate (two packets a day of a powder that they mixed with water) or placebo powder for 3 years.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	After a run-in period of 2 to 24 weeks, depending on the severity of the deficiency of calcium and vitamin D, the subjects were randomly assigned to receive 2 g a day of strontium ranelate (two packets a day of a powder that they mixed with water) or placebo powder for 3 years.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Data concerning bone mineral density, biochemical markers and other biochemical variables, and the evaluation of spinal radiographs were collected centrally by independent investigators and then transferred to Servier for statistical analysis. The authors had access to all the data and take responsibility for the veracity of the analyses.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	The main efficacy analysis was performed on an intention-to-treat basis and included patients who underwent randomization, who had taken at least one packet of treatment, and for whom at least one spinal radiograph was obtained after base line. Of 1649 women who underwent randomization, 87.4 percent (1442 women) made up the population for the intention-to-treat analysis. In the intention-to-treat population, 87.4 percent of the placebo group and 87.3 percent of the strontium ranelate group completed three years of follow-up.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	This study was coordinated and organized under the control of an independent advisory committee, whose members were not directly involved in the study, and the international coordinator (Dr. Meunier), who monitored the scientific quality of the studies, patient compliance and adherence to the protocol, results, and conclusions. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	HIGH RISK	Funding. Supported by Servier. The data and assessments collected in this study were held by Servier, and statistical analyses were performed by Servier. Similarity at baseline. The base-line characteristics of the two groups were similar both in the intention-to-treat population and among all patients randomly assigned to treatment groups.

Meunier 2009

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Patients were randomized (1:1) to receive strontium ranelate 2 g/day or placebo orally for 4 years, followed by a 1-year period in which patients in the strontium ranelate group were randomized either to switch to placebo (50%, SR/placebo group) or to continue on strontium ranelate 2 g/ day (50%, SR/SR group), while all patients in the placebo group were switched to strontium ranelate 2 g/day (placebo/SR group). Randomized assignment of treatment was stratified by country and performed using permutation blocks with a fixed size of four.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Patients were randomized (1:1) to receive strontium ranelate 2 g/day or placebo orally for 4 years, followed by a 1-year period in which patients in the strontium ranelate group were randomized either to switch to placebo (50%, SR/placebo group) or to continue on strontium ranelate 2 g/ day (50%, SR/SR group), while all patients in the placebo group were switched to strontium ranelate 2 g/day (placebo/SR group). Randomized assignment of treatment was stratified by country and performed using permutation blocks with a fixed size of four.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Vertebral fractures were determined from radiographs taken at baseline (M0) and annually thereafter; peripheral osteoporotic fractures were determined by investigators from radiographs or hospital reports; total hip, femoral neck, and lumbar BMD were measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) using Hologic devices at baseline and every 6 months; adverse events reported spontaneously by patients or elicited during interview were recorded at each study visit. Adverse events were reviewed by a safety committee, independent from the sponsor and from the other study committees.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	All these pre-planned efficacy analyses were performed in accordance with the intention-to-treat (ITT) principle. The proportion of randomized patients included in the ITT population at M48 was 87.6%. At M60, 1,070 patients completed the study; however, 880 patients, representing 76.6% of those who entered the fifth year, were included in the ITT population at M60. The reasons for exclusion of these 190 patients were absence of treatment from M48 and absence of assessable lumbar BMD at baseline, M48, or after M48.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	HIGH RISK	Funding. Statistical analyses were performed by Servier, and the study was organized under the control of independent advisory and steering committees. This study was sponsored by Servier.

		Similarity at baseline. There were no relevant between-group differences. At entry to the fifth-year treatment-switch period, BMD values and corresponding T-scores were lower in patients on placebo during the 4-year treatment period. In addition, a slight between-group difference was observed for patients having taken concomitant treatment for osteoporosis during the study (4.2% and 2.1% patients in the SR/SR and SR/placebo groups versus 6.4% in the placebo/SR group). No other relevant between group differences were observed for the remaining baseline characteristics.

Greenspan 2007

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Participants were randomly assigned to the study drug in blocks of 4 patients by using a computer-generated algorithm and shipped it in blocks of 4 to each study site. Women at each site were sequentially assigned the uniquely numbered, randomly assigned study drug treatment kits by telephone.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Participants were randomly assigned to the study drug in blocks of 4 patients by using a computer-generated algorithm and shipped it in blocks of 4 to each study site. Women at each site were sequentially assigned the uniquely numbered, randomly assigned study drug treatment kits by telephone.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Radiologists assessed vertebral fractures in a blinded manner at a central reading organization by using a semiquantitative 4-point grading scale. Adverse events were reported spontaneously by patients, captured in a patient's diary, or reported by a patient in response to an open-ended question from clinical study personnel. An independent data and safety monitoring board reviewed the progress and safety of the study.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	The modified intention-to-treat (ITT) population was the primary population analyzed for efficacy and safety and included all women who received at least 1 dose of PTH or placebo. The authors also performed sensitivity analyses to examine the robustness of the conclusions about treatment differences in incidence of all vertebral fractures over the 18 months of the study. To this end, they used a multiple imputation method (PROC MI and PROC MIANALYZE) in which they used the pooled fracture completer rate. In the study 10 749 women were screened between April 2000 and March 2002 and 2532 women were randomly assigned to the placebo group (1246) and to the PTH group (1286). Women who received at least 1 dose of study drug and became part of the modified ITT population that was analyzed for efficacy and safety. Of these women, 1701 (877 [70%] in the placebo group and 824 [64%] in the PTH group) completed the study.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The ethics review committee for each center approved the study. This study were registered with ClinicalTrials.gov number NCT00172081 All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.

Other bias	LOW RISK	Funding. This study was sponsored and funded by NPS Pharmaceuticals Inc., Parsippany, New Jersey. The funding source was responsible for the study design and conduct. Data were collected by investigators at each study site with the support of the funding source. Statisticians performed analyses at NPS Pharmaceuticals. The funding source reviewed the data in the manuscript for accuracy and consistency with regulatory applications. The authors interpreted the data and submitted the manuscript for publication. Similarity at baseline. Baseline characteristics did not differ clinically significantly between the 2 groups

Kaufman 2005*

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Subjects were assigned by centralized block randomization with a block size of three to receive placebo, 20µg teriparatide, or 40 µg of teriparatide (produced using recombinant DNA technology; Eli Lilly and Co., Indianapo-lis, IN, USA). The randomization sequence was generated from a random number table and was stratified based on the initial morning testosterone measurement (normal vs. low for the patient's age).
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Subjects were assigned by centralized block randomization with a block size of three to receive placebo, 20µg teriparatide, or 40 µg of teriparatide (produced using recombinant DNA technology; Eli Lilly and Co., Indianapo-lis, IN, USA). The randomization sequence was generated from a random number table and was stratified based on the initial morning testosterone measurement (normal vs. low for the patient's age).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Investigators and patients were blinded to treatment assignment. At the end of the teriparatide treatment trial, patients and investigators were unblinded to study treatment group.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Experienced radiologists at a central location (Synarc, San Francisco, CA, USA), blinded to original treatment assignment, graded baseline and post-baseline follow-up radiographs using a semiquantitative method
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	The study was originally planned to last for 24 months, but was stopped early by the sponsor because of the finding of osteosarcomas during routine toxicology studies in Fischer 344 rats treated with teriparatide for near lifetime. Eighty-one patients withdrew early (17 in the placebo group, 28 in the 20 µg group, and 36 in the 40 µg group).Withdrawals occurred most often because of adverse events (39 patients) and patient decision (25 patients) and were more frequent in the teriparatide groups. Other reasons for discontinuation were use of excluded medication, clinically significant abnormalities of clinical laboratory values, lack of efficacy caused by progressive disease, noncompliance, loss to follow-up, moving away, physician decision, failure to meet an entry criterion, and death. The results were analyzed on an intention-to-treat basis with the last observation carried forward to final point, and for longitudinal analyses included all patients with at least one post-baseline value.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This study was funded by Eli Lilly and Co. Similarity at baseline The baseline characteristics of the men in the three study groups were similar

* Information extracted from: Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2003 Jan;18(1):9-17. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9. PMID: 12510800.

Beaupre 2011

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were randomized to receive either usual care (educational material on osteoporosis, falls prevention, and calcium/vitamin D supplementation) or to an intervention consisting of a case manager who arranged for bone mineral density (BMD) testing and prescription of bisphosphonates (alendronate 70 mg or risedronate 35 mg weekly) if the patient had low bone (≤1.5 SD t score at the spine, total hip, or femoral neck sites).
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were randomized to receive either usual care (educational material on osteoporosis, falls prevention, and calcium/vitamin D supplementation) or to an intervention consisting of a case manager who arranged for bone mineral density (BMD) testing and prescription of bisphosphonates (alendronate 70 mg or risedronate 35 mg weekly) if the patient had low bone (≤1.5 SD t score at the spine, total hip, or femoral neck sites).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Not reported.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Collecting outcomes data were masked to intervention status, but could not be masked to the use of bisphosphonates since this was the primary outcome for the original study. Nonetheless, outcome assessors and analysts were blinded to all study hypotheses related to the current study.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	All study subjects had the potential to become "new users" of oral bisphosphonate therapy. In addition, 11 (5%) subjects who died (n=2), withdrew (n=5), or were lost to follow-up (n=4) prior to the first planned postoperative evaluation at 3 months after hip fracture were excluded to prevent immortal time bias, wherein the subjects have no opportunity for exposure to bisphosphonates before experiencing the outcome(s) of interest. Of the 209 subjects included in this analysis, seven (3%) patients withdrew from the study, 18 (9%) were lost to follow-up by 3 years, and 24 (11%) had died by the end of follow-up.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding. This study was supported by the Health Research Fund of the Alberta Heritage Fund for Medical Research (AHFMR) and the Royal Alexandra Hospital Foundation Similarity at baseline. Subjects who were treated with bisphosphonates tended to be older, were more likely to be female, and had lower pre-fracture physical health than those who were not treated

Liberman 1995

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	The women were randomly assigned to receive placebo (40% of the women) or 5, 10, or 20 mg of alendronate per day (20% in each dose group) for two years, to be followed by open-label therapy during the third year
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	The women were randomly assigned to receive placebo (40% of the women) or 5, 10, or 20 mg of alendronate per day (20% in each dose group) for two years, to be followed by open-label therapy during the third year
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	The films were sent to the radiology center, where vertebral heights were determined by observers unaware of the treatment assignment or film sequence
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	All analyses of the efficacy of alendronate were based on the intention-to-treat principle; that is, all women who had at least one measurement after randomization were included in the evaluation, irrespective of whether they were still taking the study drug. Of the 994 women randomly assigned to treatment, 909 (91%) completed at least one year of the study.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study protocols were approved by the institutional review board at each participating center. Before any of the women had reached the 24-month visit, the protocol was modified to include a third year of double-blind therapy, and the women receiving 20 mg of alendronate per day were switched (blindly) to a dose of 5 mg per day for the third year. This change was made because the results of another study had demonstrated that a dose of 20 mg per day was more than necessary to obtain the maximal increase in bone mineral density. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. Supported by a grant from Merck Research Laboratories. Similarity at baseline. The base-line characteristics of the women in the treatment and placebo groups were similar, and there were no differences between the two studies in the risk factors for fracture

Kushida 2004

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were randomized to receive either ALN (5mg; Merck, Whitehouse Station, NJ, USA, and Banyu Pharmaceutical, Tokyo, Japan) or alfacalcidol (1µg; Teijin, Tokyo, Japan) once daily in a double-blind fashion. The subjects enrolled in the preceding 2-year double-blind study who completed the study and were judged eligible for the extended doses were advised of the objectives and procedures of the extension study. Every patient enrolled in the 1-year extension study was given the same study drugs as administered in the preceding 2-year, double-blind, comparative study.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were randomized to receive either ALN (5mg; Merck, Whitehouse Station, NJ, USA, and Banyu Pharmaceutical, Tokyo, Japan) or alfacalcidol (1µg; Teijin, Tokyo, Japan) once daily in a double-blind fashion. The subjects enrolled in the preceding 2-year double-blind study who completed the study and were judged eligible for the extended doses were advised of the objectives and procedures of the extension study. Every patient enrolled in the 1-year extension study was given the same study drugs as administered in the preceding 2-year, double-blind, comparative study.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	It was decided before unblinding that the primary analyses would exclude fractures occurring during the first 6 months, because this is the minimum time that is required to refill existing resorption sites and begin to restore bone strength, as predicted by bone remodeling theory.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Efficacy was analyzed by intention to treat (ITT) using all randomized patients with at least 12 months of follow-up.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study extension was approved in advance by the institutional review boards (IRB) of the individual participating institutional sites All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding. Not reported Similarity at baseline. Baseline characteristics (before initiating treatment) were similar for women who entered the third year in both treatment groups; there were no significant differences

Cecilia 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were randomized immediately after the surgical procedure to be treated either with calcium (500 mg/daily) and vitamin D3 (400 IU/daily; Ca–Vit D group) or with alendronate (ALN, 70 mg/week) plus calcium and vitamin D3 (500 mg/daily and 400 IU/daily respectively; ALN +Ca–Vit D group).
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were randomized immediately after the surgical procedure to be treated either with calcium (500 mg/daily) and vitamin D3 (400 IU/daily; Ca–Vit D group) or with alendronate (ALN, 70 mg/week) plus calcium and vitamin D3 (500 mg/daily and 400 IU/daily respectively; ALN +Ca–Vit D group).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK	Lack of blinding
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Lack of blinding
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	One hundred forty-seven patients (61.5%) completed the study. Patients who withdrew were older (mean±SD; 84± 7 years; $p<0.05$), with a lower proportion of personal (8.7%; $p<0.001$) and familiar (3.3%; $p<0.05$) history of osteoporosis, and showed lower levels of total triiodotironine ($p<0.05$) and serum albumin (3.04 mg/dl; $p<0.05$). Among patients who withdrew, there were no significant differences between Ca–Vit D dropouts and ALN + Ca–Vit D dropouts. The treatment groups did not differ significantly in terms of compliance, withdrawals or adverse events.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This study was supported in part by a grant from "Asociación para la Investigación de Osteoporosis y Enfermedades Endocrinas" (AIOE) and from "Fundación Mutua Madrileña, Spain". Similarity at baseline. The treatment groups did not differ significantly in general characteristics, biochemical indexes or bone mineral density measurements in the baseline assessment.

Li 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were randomly divided into treatment or control groups.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were randomly divided into treatment or control groups.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Not reported.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Not reported.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The research administration department and the ethical committee of West China Hospital approved the study protocol and procedures. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding. Not reported Similarity at baseline. The treatment groups did not differ significantly in general baseline characteristics

Clemmesen 1997

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Participants were randomly allocated to either: (1) 2.5 mg daily (continuous) risedronate, (2) 2.5 mg cyclic risedronate (2.5 mg daily risedronate for 2 weeks followed by 10 weeks on placebo), or (3) placebo.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Participants were randomly allocated to either: (1) 2.5 mg daily (continuous) risedronate, (2) 2.5 mg cyclic risedronate (2.5 mg daily risedronate for 2 weeks followed by 10 weeks on placebo), or (3) placebo.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-masked
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	At the end of the study, each participant's radiographs were displayed simultaneously in chronological order for masked assessment of vertebrae T4 to L5. The subjects were asked to report all suspected adverse events and were questioned about intercurrent symptoms and illnesses at every visit.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	The calculations of efficacy were performed on the 'intent to treat' population, including all available data for patients randomized into the study. Of the 132 women who entered the study, 93 (70%) completed the full 3-year study period. Of the 39 women who did not complete the study, 19 dropped out due to adverse events and 20 because of loss of interest. The drop-outs were distributed as follows: 13 in the placebo group, 15 in the group treated with continuous risedronate, and 11 in the group treated with cyclic risedronate.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding. Not reported Similarity at baseline. No significant differences among the groups.

Fogelman 2000

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Initially, eligible patients were randomized in a 1:1:1 ratio to receive daily risedronate (2.5 mg or 5 mg) or placebo; within each center, the randomization was stratified according to the time since menopause (5 yr or less, or more than 5 yr).
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Initially, eligible patients were randomized in a 1:1:1 ratio to receive daily risedronate (2.5 mg or 5 mg) or placebo; within each center, the randomization was stratified according to the time since menopause (5 yr or less, or more than 5 yr).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Information on adverse events was obtained throughout the study, from spontaneous reports and by direct questioning.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Data were analyzed on an intention-to-treat basis, including all patients randomized to treatment and who had received at least one dose of study medication. A total of 543 women were enrolled in the study: 180 were randomized to receive placebo; 184, risedronate (2.5 mg); and 179, risedronate (5 mg). A total of 355 patients completed 24 months of treatment: 143 in the placebo group, 73 in the risedronate 2.5-mg group, and 139 in the 5-mg risedronate group. In the 2.5-mg risedronate group, 76 patients were withdrawn before the end of the trial because of protocol amendment, on the basis of efficacy and safety assessments, from other randomized, placebo-controlled clinical trials.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study was approved by local ethics committees and was performed according to the Principles of Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. Supported by Procter & Gamble Pharmaceuticals and Aventis Pharmaceuticals. Similarity at baseline. The three groups were well matched at baseline, with regard to demographic characteristics and medical history, although a higher proportion of patients in the 5-mg risedronate group than in the other groups had received previous treatment for osteoporosis; this difference was not statistically significant.

McClung 2001

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	The women in each of the two enrollment groups were randomly assigned to take either a 2.5-mg or a 5.0-mg risedronate tablet or an identical-appearing placebo tablet daily for three years.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	The women in each of the two enrollment groups were randomly assigned to take either a 2.5-mg or a 5.0-mg risedronate tablet or an identical-appearing placebo tablet daily for three years.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Not reported.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	The presence or absence of a vertebral fracture at base line was determined by examination of spinal radiographs, according to published methods
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Complete follow-up data were available for 64 percent of the women (69 percent of those with confirmed osteoporosis and 58 percent of those with mainly clinical risk factors).
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The protocol was approved by the ethics committee or institutional review board at each center, and all the women gave written informed consent. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. Supported by grants from Procter & Gamble Pharmaceuticals (Cincinnati) and Aventis Pharma (Bridgewater, N.J.). The authors have received research grants from or have served as consultants to or members of speakers' bureaus for Procter & Gamble, Aventis Pharma, and other companies that make products used in the treatment of osteoporosis. Similarity at baseline. There were no significant differences between treatment groups in any characteristic.

Reid 1994

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	The women were randomly assigned to receive oral pamidronate (150 mg/day) or placebo at least 30 min before breakfast. The investigators and subjects were blinded to treatment allocations until after the completion of all outcome evaluations.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	The women were randomly assigned to receive oral pamidronate (150 mg/day) or placebo at least 30 min before breakfast. The investigators and subjects were blinded to treatment allocations until after the completion of all outcome evaluations.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	The investigators and subjects were blinded to treatment allocations until after the completion of all outcome evaluations.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	The investigators and subjects were blinded to treatment allocations until after the completion of all outcome evaluations.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Sixty-one women entered the study; 31 were assigned to pamidronate therapy, and 30 to placebo. Five subjects receiving pamidronate did not complete the study (1 became claustrophobic during bone density measurements, 1 was started on estrogen by her own doctor, 2 developed nausea, and 1 developed a duodenal ulcer). Eight placebo-treated subjects withdrew (1 because of nausea, 1 because of skin pain without any visible abnormality, 1 with abdominal pain, 1 because of blurred vision, 1 was started on estrogen by her own doctor, 1 died of heart failure, and 2 left the city). All data given are for the 48 women completing the study, except for side-effects, which are reported for the entire cohort.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study was approved by the Auckland Hospital research ethics committee, and all women gave written informed consent. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This work was supported by the Health Research Council of new Zealand, Ciba-Geigy (New Zealand) Ltd., the Arthritis Foundation of New Zealand, Paykel Trust, ASB Charitable Trust, and the New Zealand Lottery Grants Board. Similarity at baseline: The two treatment groups were comparable in all respects.

Brumsen 2002

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Women and men with osteoporosis were randomized separately per center to receive either 150 mg/day of pamidronate or placebo for 3 years, followed by 150 mg/day of pamidronate for an additional 2 years
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Women and men with osteoporosis were randomized separately per center to receive either 150 mg/day of pamidronate or placebo for 3 years, followed by 150 mg/day of pamidronate for an additional 2 years
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Investigators were not blinded to results of BMD or biochemistry during the trial. However, assessment of BMD changes at the end of the blinded treatment was done without knowledge of treatment assignment. In addition, radiological evaluation was performed in a center that did not participate in the trial by personnel blinded to treatment assignment and other study outcomes.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Ten patients, 5 patients in each group, were lost to follow-up before the end of 3 years. Reasons were loss of interest (n=4), Alzheimer's disease (n=2), moved out of the area (n=3), and sudden death while on vacation (n=1). Ninety-one patients (90%) completed the 3-year study period and were included in the intention-to-treat analysis. All analyses were by intention-to-treat
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The primary and secondary endpoints were predefined in the protocol. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. Dr. Lips serves as a consultant and receives funding from Eli Lilly and Merck. Dr. Papapoulos receives funding from Eli Lilly, Alliance for Better Bone Health (Proctor and Gamble), Merck, and Roche. Similarity at baseline. Baseline characteristics of the two groups were similar

Chesnut 2004

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	The method of block randomization was used in this 3-year multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group antifracture study. Patients were randomized in blocks of six to treatment with either continuous oral ibandronate (2.5 mg daily), intermittent oral ibandronate at a similar total dose (20 mg every other day for 12 doses every 3 months), or placebo.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	The method of block randomization was used in this 3-year multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group antifracture study. Patients were randomized in blocks of six to treatment with either continuous oral ibandronate (2.5 mg daily), intermittent oral ibandronate at a similar total dose (20 mg every other day for 12 doses every 3 months), or placebo.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	The diagnosis of fractures was based on morphometric criteria and was further confirmed by qualitative assessment of radiologists at one of two independent central reading facilities
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	For the study to achieve a power of at least 90%, >2040 patients were required to complete the first year for the final intent-to-treat (ITT) analysis. To allow for patient withdrawals, the intention was to enroll 2400 patients. However, because of the multicenter organization of the study, it was difficult to prevent further recruitment immediately after the target number was reached. Thus, the protocol was amended to allow inclusion of additional patients. The ITT population comprised all patients who received at least one dose of study medication and who attended at least one follow-up visit. The ITT population was used for all fracture analyses (including height). All safety analyses were performed on the same group of patients as the ITT population. Of the 2946 patients randomized to therapy, 1938 completed treatment. The number of completers was slightly higher in the ibandronate groups than in the placebo group.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	As predefined in the protocol, analyses of all non fracture efficacy endpoints were performed based on the per-protocol population, which was defined to assess the efficacy of ibandronate in a cohort with ideal study conditions. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	HIGH RISK	Funding. Drs Schimmer and Gilbride are employees of Roche Ltd. Dr Huss was an employee of Roche Ltd. Dr Delmas served as a consultant for Roche Ltd. Dr Felsenberg received corporate appointment from Roche Ltd. Dr Recker received funding from Roche Ltd.

		Similarity at baseline. Baseline values and demographic characteristics were well balanced between treatment groups

Matsumoto 2009

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Subjects who met all the entry criteria were enrolled and sequentially assigned an allocation number independent of study site. Subjects were randomized to take 1 mg minodronate (Astellas Pharma, Tokyo, Japan) or placebo once a day and were treated for 24 months. Randomization was performed by a computerized system.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Subjects who met all the entry criteria were enrolled and sequentially assigned an allocation number independent of study site. Subjects were randomized to take 1 mg minodronate (Astellas Pharma, Tokyo, Japan) or placebo once a day and were treated for 24 months. Randomization was performed by a computerized system.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Morphological diagnosis of fractures was made by quantitative and semiquantitative assessment of two evaluators who were blinded to the sequence of films at two independent central reading facilities at Tottori University, Yonago, Japan by Hagino, H. and at the University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan by Nakamura, T., with adjudication by a third investigator (Nakano,T. at Tamana Central Hospital, Kumamoto, Japan) in the event of discrepant results.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	The intention-to-treat (ITT) population comprised all patients who received at least one dose of study medication and who attended at least one follow-up visit for any observation of efficacies. The ITT population was used for all fracture and height analyses
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	This trial was registered with ClinicalTrials.gov Identifier NCT00212667. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. The present study was sponsored by ONO Pharmaceutical Co., Ltd. and Astellas Pharmaceutical. Similarity at baseline. The baseline demographics of subjects were well balanced between the two groups. The number of vertebral fractures at baseline was not significantly different, and the number of subjects with one, two, and three or more vertebral fractures was similar between the two groups. There was no significant difference in lumbar BMD, serum 25(OH)D, and the levels of bone turnover markers at the baseline between the two groups.

McCloskey 2004

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	The randomization was carried out in two strata comprised of women with postmenopausal osteoporosis or (premenopausal or postmenopausal) secondary osteoporosis. The procedure comprised a block (size 8) randomization by center and stratum.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	The randomization was carried out in two strata comprised of women with postmenopausal osteoporosis or (premenopausal or postmenopausal) secondary osteoporosis. The procedure comprised a block (size 8) randomization by center and stratum.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Similar numbers of women withdrew before the end of the 3-year study in the clodronate and placebo groups (100 [34.2%] and 99 [32.9%], respectively). In both groups, discontinuations occurred most frequently in the first year of treatment (44 versus 40, respectively), but spine radiographs were available for analysis at 12 months or more in 520 women (88%). Withdrawals from the study because of adverse events were slightly, but not significantly, higher in the clodronate treatment group (66 versus 54 women, p=0.19).
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The protocol was approved by the Local Research Ethics Committee of each participating center and was conducted according to Good Clinical Practice. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This study was funded by Leiras Oy, Finland. Drs Beneton and McCloskey have received funding from Schering Oy. Dr Kanis served as a consultant for Leiras Oy. Similarity at baseline. There were no statistically significant differences between groups

Nakamura 2006*

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Participants enrolled in this double-blind placebo-controlled study were randomly assigned to one of three treatment groups and instructed to take two identically appearing tablets daily of one of the following: two placebo tablets; one placebo and one raloxifene 60-mg tablet; or two 60-mg raloxifene tablets. Study drug assignments were generated randomly, and individuals not involved in study design or patient-monitoring assigned clinical trial material to each participant using a random block permutation procedure.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Participants enrolled in this double-blind placebo-controlled study were randomly assigned to one of three treatment groups and instructed to take two identically appearing tablets daily of one of the following: two placebo tablets; one placebo and one raloxifene 60-mg tablet; or two 60-mg raloxifene tablets. Study drug assignments were generated randomly, and individuals not involved in study design or patient-monitoring assigned clinical trial material to each participant using a random block permutation procedure.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	All X-ray films showing evidence of a vertebral fracture were adjudicated at a central facility, by investigators blinded to treatment group assignment, using the method of Genant, and prevalent vertebral fracture was assessed using the Japanese diagnosis for primary osteoporosis. Investigators blinded to treatment group assignment then classified each adverse event based on seriousness (yes or no), severity (mild, moderate, or severe), and relationship to study drug.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Not reported.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	Patients signed informed consent documents for the treatment and investigation protocol, which was approved by the institutional review board at each study site in both studies. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding. This study was conducted with the support of Eli Lilly Japan KK and Chugai Pharmaceuticals. Similarity at baseline. Baseline characteristics were similar across all treatment groups with the exception of the placebo group having lower lumbar spine (L2-L4) BMD (p=0.004) and higher serum parathyroid hormone (PTH) levels (p=0.020). The percentage of patients with a vertebral fracture at baseline was not significantly different between treatment groups (placebo, 27%; RLX60, 24%; RLX120, 27%; p=0.913).

* Information extracted from: Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, Fukunaga M, Nakamura T, Itabashi A, Sarkar S, Harper K. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. Osteoporos Int. 2003 Oct;14(10):793-800. doi: 10.1007/s00198-003-1424-1. Epub 2003 Aug 29. PMID: 12955333.

Silverman 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Subjects were randomly assigned to receive bazedoxifene 20 or 40 mg, raloxifene 60 mg, or placebo, taken orally once daily. Subjects were assigned to treatment using a computerized randomization/enrollment system, which assigned unique randomization and package numbers. Randomization was stratified by prevalent vertebral fracture status to ensure similar distribution of subjects with and without prevalent vertebral fracture across treatment groups.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Subjects were randomly assigned to receive bazedoxifene 20 or 40 mg, raloxifene 60 mg, or placebo, taken orally once daily. Subjects were assigned to treatment using a computerized randomization/enrollment system, which assigned unique randomization and package numbers. Randomization was stratified by prevalent vertebral fracture status to ensure similar distribution of subjects with and without prevalent vertebral fracture across treatment groups.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Doble-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Nonvertebral fractures were determined by direct questioning of subjects at each clinic visit. Nonvertebral osteoporosis-related fractures were defined as fractures that were sustained after minimal or low-impact trauma, such as falling from standing height. In addition to the investigator's assessment, all available, pertinent fracture information (e.g., radiology reports, discharge summaries, physician chart notes) was reviewed in a blinded fashion by an independent adjudication board to confirm diagnoses of fracture. The predetermined statistical data analysis plan was developed before study unblinding.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Analyses of the primary efficacy data were done using the intent-to-treat (ITT) population, which included all subjects who were randomized to treatment, received at least one dose of study medication, and had undergone vertebral radiography at baseline and at least once during therapy. Subjects who had received at least one dose of study medication were included in the analyses of nonvertebral fracture and safety data. After unblinding of primary data, a posthoc analysis was conducted to evaluate the effect of bazedoxifene on the risk of nonvertebral fracture in a subgroup of women at higher risk for fracture, based on known skeletal risk factors.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study protocol (including any amendments) and an informed consent form were submitted to the independent ethics committee or institutional review board at each institution for review and written approval. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This study was supported by Wyeth Research, Collegeville, PA, USA

		Similarity at baseline. Subject demographic and baseline characteristics were generally similar among treatment groups. No differences were observed between treatment groups with regard to age, body mass index, or years since last menstrual period.

Palacios 2015 (Bazedoxifene)

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	In the core study, women were randomized to receive daily oral BZA20, BZA40, RLX60, or PBO. All women received up to 1,200 mg/day elemental calcium and up to 800 IU/day vitamin D.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	In the core study, women were randomized to receive daily oral BZA20, BZA40, RLX60, or PBO. All women received up to 1,200 mg/day elemental calcium and up to 800 IU/day vitamin D.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Assessment of vertebral fractures was performed in blinded fashion at a central radiographic facility (Synarc, San Francisco, CA) using a semiquantitative method. AEs of special interest (breast cancer, VTEs, and cerebrovascular events) were evaluated by blinded independent adjudication boards in the core study and in both extensions.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	New vertebral fractures were assessed in all randomized women who received one or more doses of study medication and had a baseline assessment and one or more post-baseline assessments (modified intent-to-treat [MITT] population).
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol, written informed consent form, and subsequent amendments or revisions to either document were reviewed and approved by the institutional review board or an independent ethics committee in each institution. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding. This study was sponsored by Wyeth Research, which was acquired by Pfizer in October 2009. Medical writing support was provided by Joy Loh, PhD (MedErgy) and Linda Romagnano, PhD (Peloton Advantage) and funded by Pfizer. Statistical review of data was performed by Allan Pallay (Pfizer). Similarity at baseline. The baseline and demographic characteristics of extension II participants were similar to those of the overall study population, with no significant differences between BZA-treated and PBO-treated women

Chesnut 2000

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Participants were assigned to receive salmon calcitonin nasal spray at a dose of 100, 200, or 400 IU (Miacalcin Nasal Spray; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey) or placebo nasal spray, using a computer-generated randomization list. The randomization code was stratified by center using a permuted block design with a block size of eight. The nasal spray containers looked identical and had similar labels.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Participants were assigned to receive salmon calcitonin nasal spray at a dose of 100, 200, or 400 IU (Miacalcin Nasal Spray; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey) or placebo nasal spray, using a computer-generated randomization list. The randomization code was stratified by center using a permuted block design with a block size of eight. The nasal spray containers looked identical and had similar labels.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Investigators were not blinded to the bone mineral density measurements.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Fiftynine percent of the participants (744 of the 1,255 who were enrolled) withdrew from the study prematurely.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study was performed in accordance with the US Code of Federal Regulations dealing with clinical studies and the Declaration of Helsinki concerning medical research in humans. Women provided informed consent before any study specific procedure was performed. Institutional Review Boards/Ethics Committees approved the protocol at each center. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. Sponsor: Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ. Janet Partridge, Kelly Yacuk, Alberto Gimona, Peter Richardson, Kim Andriano, Michael Keohan, Christine Hatfield, Pamela Hofker, Carol Bainbridge, Jerry Klimek, Lynn Mellor. Similarity at baseline. Baseline characteristics of the participants, including age, years since menopause, body mass index, number of prevalent fractures, lumbar spine bone mineral density, calcium intake, smoking history, and serum C-telopeptide levels, were similar among the groups

Sugimoto 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Participants were randomly divided into two groups based on the dynamic allocation method using “number of existing vertebral fractures”, “spontaneous pain at rest (chronic pain)”, and “age” as stratification factors.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Participants were randomly divided into two groups based on the dynamic allocation method using “number of existing vertebral fractures”, “spontaneous pain at rest (chronic pain)”, and “age” as stratification factors.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Blinded assessment of vertebral fracture morphology was conducted independently by four specialists using a combination of semi-quantitative (SQ) and quantitative methods. The densitometry data were reviewed by an independent committee of three experts who were blinded to treatment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	The safety population included all randomized patients who received the treatment drug once. The efficacy population included patients who complied with the study protocol (full analysis set (FAS)), which was considered to be similar to the actual environment of medical care. Safety was evaluated using all 870 participants. One member of the P group was found not to have primary osteoporosis after the start of treatment and was excluded from the FAS. The FAS for efficacy analysis consisted of 433 participants in the EL group and 436 participants in the P group.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The clinical trial registry number for this study is JapicCTI-060218. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This study was supported by Asahi Kasei Pharma Corporation. Similarity at baseline. No significant differences in height, body weight, BMI, T-score of BMD before treatment, or number of existing vertebral fractures before treatment were identified between the groups

Appendice E. Summary of Findings - GRADE approach.

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	FOLLOW-UP	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Refracture at 1-1.5 years												
7	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	not serious	none	67/2510 (2.7%)	179/4082 (4.4%)	**RR 0.40** (0.27 to 0.60)	**26 fewer per 1.000** (from 32 fewer to 18 fewer)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	CRITICAL
Refracture at 1.5-2 years												
12	randomised trials	serious [b]	not serious	not serious	not serious	none	319/6689 (4.8%)	483/5561 (8.7%)	**RR 0.55** (0.42 to 0.71)	**39 fewer per 1.000** (from 50 fewer to 25 fewer)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	CRITICAL
Refracture at 3 years												
23	randomised trials	serious [c]	not serious	not serious	not serious	none	1604/16738 (9.6%)	1979/14130 (14.0%)	**RR 0.66** (0.60 to 0.73)	**48 fewer per 1.000** (from 56 fewer to 38 fewer)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	CRITICAL
Refracture more than 3 years												
5	randomised trials	serious [d]	not serious	not serious	not serious	none	490/13703 (3.6%)	669/13187 (5.1%)	**RR 0.68** (0.59 to 0.78)	**16 fewer per 1.000** (from 21 fewer to 11 fewer)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. UNCLEAR Risk of bias for the random sequence generation and the allocation concealment: Boonen 2011, MORE Trial, Meunier 2004, Tower Trial, Cecilia 2008, Li 2016. UNCLEAR (Li 2016) and HIGH (Cecilia 2008) Risk of bias for Blinding of participants and personnel. UNCLEAR Risk of bias for incomplete outcome data: Nakamura 2006, Tower Trial, Li 2016. HIGH (Boonen 2011, MORE Trial, Meunier 2004) and UNCLEAR (Nakamura 2006, Li 2016) Risk of bias for other bias.

b. UNCLEAR Risk of bias for the random sequence generation and the allocation concealment: Boonen 2011, Chesnut 2005, Fogelman 2000, Fracture Prevention Trial, Reid 1994. UNCLEAR Risk of bias for selective reporting outcome: Active Trial, Fracture Prevention Trial. HIGH Risk of bias for incomplete outcome data: Kaufman 2005, Fracture Prevention Trial. HIGH (Boonen 2011, Fracture Prevention Trial) and UNCLEAR (Horizon Trial) for other bias

c. UNCLEAR Risk of bias for the random sequence generation: Fracture Intervention Trial. UNCLEAR Risk of bias for the random sequence generation and the allocation concealment: Boonen 2011, Brumsen 2002, Chesnut 2004, Clemmesen 1997, MORE Trial, Freedom Trial, Liberman 1995, McCloskey 2004, Kushida 2004, Meunier 2004, Tropos Trial, Sugimoto 2018, McClung 2001. UNCLEAR Risk of bias for blinding of participants and personnel: McClung 2001. UNCLEAR Risk of bias for incomplete outcome data: Liberman 1995, Kushida 2004, Tropos Trial. HIGH (Boonen 2011, Chesnut 2004, More Trial, Freedom Trial, Meunier 2004) and UNCLEAR (Clemmesen 1997, Kushida 2004) Risk of bias for other bias.

d. UNCLEAR Risk of bias for the random sequence generation and the allocation concealment: Palacios 2015, More Trial. HIGH (Ruth Trial, Meunier 2009, More Trial) and UNCLEAR (Palacios 2015) Risk of bias for other bias.

Appendice F. Lista degli studi inclusi.

Dalla search:

1. Schemitsch EH, Miclau T, Karachalios T, Nowak LL, Sancheti P, Poolman RW, Caminis J, Daizadeh N, Dent-Acosta RE, Egbuna O, Chines A, Maddox J, Grauer A, Bhandari M. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Romosozumab for the Treatment of Hip Fractures. J Bone Joint Surg Am. 2020 Apr 15;102(8):693-702. doi: 10.2106/JBJS.19.00790. PMID: 31977817; PMCID: PMC7508283.
2. Kendler DL, Chines A, Brandi ML, Papapoulos S, Lewiecki EM, Reginster JY, Muñoz Torres M, Wang A, Bone HG. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):71-78. doi: 10.1007/s00198-018-4687-2. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30244369; PMCID: PMC6331737.
3. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 344(19):1434–1441. doi:10.1056/NEJM200105103441904
4. Nakano T, Shiraki M, Sugimoto T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T, Kuroda T, Nakamura T (2014) Once-weekly teriparatide reduces the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks: subgroup analysis of the Teriparatide Once- Weekly Efficacy Research (TOWER) trial. J Bone Miner Metab 32(4):441–446. doi:10.1007/s00774-013-0505-2
5. Cosman F, Hattersley G, Hu MY, Williams GC, Fitzpatrick LA, Black DM. Effects of Abaloparatide-SC on Fractures and Bone Mineral Density in Subgroups of Postmenopausal Women With Osteoporosis and Varying Baseline Risk Factors. J Bone Miner Res. 2017 Jan;32(1):17-23. doi: 10.1002/jbmr.2991. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27612281.
6. Watts NB, Hattersley G, Fitzpatrick LA, et al. Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis [published correction appears in Osteoporos Int. 2020 May;31(5):1017-1018] [published correction appears in Osteoporos Int. 2020 Aug;31(8):1603-1605]. Osteoporos Int. 2019;30(6):1187-1194. doi:10.1007/s00198-019-04890-2
7. Sugimoto T, Shiraki M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Sone T, Hagino H, Miki T, Nishizawa Y, Akachi S, Nakamura T. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of once weekly elcatonin in primary postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin. 2019 Mar;35(3):447-454. doi: 10.1080/03007995.2018.1498780. Epub 2018 Aug 7. PMID: 29986611.
8. Frankel B, Krishna V, Vandergrift A, Bauer DC, Nicholas J. Natural history and risk factors for adjacent vertebral fractures in the fracture intervention trial. Spine (Phila Pa 1976). 2013 Dec 1;38(25):2201-7. doi: 10.1097/BRS.0000000000000025. PMID: 24285276.

Dalle review:

Shi L, Min N, Wang F, Xue QY. Bisphosphonates for Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Biomed Res Int. 2019 Nov 19;2019:2594149. doi: 10.1155/2019/2594149. PMID: 31828096; PMCID: PMC6885847.

9. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T, Nakashima M, Orimo H. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. J Bone Miner Metab. 2004;22(5):462-8. doi: 10.1007/s00774-004-0508-0. Erratum in: J Bone Miner Metab. 2005;23(1):95. PMID: 15316867.

Jin YZ, Lee JH, Xu B, Cho M. Effect of medications on prevention of secondary osteoporotic vertebral compression fracture, non-vertebral fracture, and discontinuation due to adverse events: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Musculoskelet Disord. 2019 Aug 31;20(1):399. doi: 10.1186/s12891-019-2769-8. PMID: 31472671; PMCID: PMC6717630.

10. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Torring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6): 1727–36
11. Chesnut CH 3rd, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, Azria M, Kriegman A, Olson M, Eriksen EF, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. J Bone Miner Res. 2005;20(9):1548–61
12. 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. JAMA 1999;282:637-645
13. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, Levine AB, Goemaere S, Brown JP, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. Menopause. 2015;22(8):806–13

Yang L, Kang N, Yang JC, Su QJ, Liu YZ, Guan L, Liu T, Meng XL, Wang Y, Hai Y. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Mar;23(6):2640-2668. doi: 10.26355/eurrev_201903_17414. PMID: 30964193.

14. Krege JH, Wan X. Teriparatide and the risk of nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Bone 2012; 50: 161-164.

Davis S, Martyn-St James M, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A, Sadler S, Wong R, Campbell F, Stevenson M, Strong M, Selby P, Gittoes N. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. Health Technol Assess. 2016 Oct;20(78):1-406. doi: 10.3310/hta20780. Erratum in: Health Technol Assess. 2018 Mar;20(78):407-424. PMID: 27801641; PMCID: PMC5107884

15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever C, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:1344–52. http://dx.doi.org/10.1001/ jama.282.14.1344
16. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004 Aug;19(8):1241-9. doi: 10.1359/JBMR.040325. Epub 2004 Mar 29. PMID: 15231010.
17. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000 May;85(5):1895-900. doi: 10.1210/jcem.85.5.6603. PMID: 10843171.

Lee SY, Jung SH, Lee SU, Ha YC, Lim JY. Can Bisphosphonates Prevent Recurrent Fragility Fractures? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Med Dir Assoc. 2018 May;19(5):384-390.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2018.02.005. PMID: 29704927.

18. Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, et al. Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: A randomized placebo-controlled double-blind study. Osteoporos Int 2009;20:1429e1437.
19. Cecilia D, Jodar E, Fernandez C, et al. Effect of alendronate in elderly patients after low trauma hip fracture repair. Osteoporos Int 2009;20:903e910.
20. Li Y, Zhao WB, Wang DL, et al. Treatment of osteoporotic intertrochanteric fractures by zoledronic acid injection combined with proximal femoral nail anti-rotation. Chin J Traumatol 2016;19:259e263.

Wang G, Sui L, Gai P, Li G, Qi X, Jiang X. The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in post-menopausal osteoporosis treatment: Which therapies work best? a network meta-analysis. Bone Joint Res. 2017 Jul;6(7):452-463. doi: 10.1302/2046-3758.67.BJR-2016-0292.R1. PMID: 28765269; PMCID: PMC5539309.

21. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. J Bone Miner Res 2008;23:112-120
22. 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 2004;350:459-468.

Liu GF, Wang ZQ, Liu L, Zhang BT, Miao YY, Yu SN. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Cell Biochem. 2018 Jun;119(6):4469-4481. doi: 10.1002/jcb.26550. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29227547.

23. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med. 2002;162:1140–1143

Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of biophosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. J Bone Miner Res. 2006 Feb;21(2):340-9. doi: 10.1359/JBMR.050903. PMID: 16526127.

24. McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. J Bone Miner Res 2004;19:728-736

Kim SM, Kang KC, Kim JW, Lim SJ, Hahn MH. Current Role and Application of Teriparatide in Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Systematic Review. J Bone Metab. 2017 Feb;24(1):65-73. doi: 10.11005/jbm.2017.24.1.65. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28326303; PMCID: PMC5357614.

25. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, Lindsay R, Mitlak BH. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. Osteoporos Int. 2005 May;16(5):510-6. doi: 10.1007/s00198-004-1713-3. Epub 2004 Aug 18. PMID: 15322742.

Hand search:

26. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, Cormier C, Isaia G, Badurski J, Wark JD, Collette J, Reginster JY. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2009; 20: 1663-1673.
27. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawick i A, Goemaere S, Sorensen OH , Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2816-2822.
28. Nakamura T, Liu JL, Morii H, et al. Effect of raloxifene on clinical fractures in Asian women with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Metab 2006;24:414–418
29. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. J Bone Miner Res 2005;20:1514–1524

Dalla review di riferimento:

30. LylesKW, Colon-Emeric CS,Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S (2007) Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 357(18):1799–1809. doi:10.1056/NEJMoa074941
31. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M (1995) Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 333(22):1437–1443
32. Sontag A,Wan X, Krege JH (2010) Benefits and risks of raloxifene by vertebral fracture status. Curr Med Res Opin 26(1):71–76. doi: 10.1185/03007990903427082
33. Kanis JA, Barton IP, Johnell O (2005) Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. Osteoporos Int 16(5):475–482
34. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 348(9041):1535–1541
35. Palacios S, Kalouche-Khalil L, Rizzoli R, Zapalowski C, Resch H, Adachi JD, Gallagher JC, Feldman RG, Kendler DL, Wang A, Wagman RB, Adami S (2015) Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. Climacteric 18(6):805–812. doi:10.3109/13697137.2015. 1045484
36. Reid IR,Wattie DJ, EvansMC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J (1994) Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 79(6):1595–1599
37. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY (1997) A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 7(5):488–495
38. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med. 2000 Sep;109(4):267-76. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00490-3. PMID: 10996576.
39. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 11(1):83–91
40. McClungMR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, BensenWG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 344(5):333–340. doi:10.1056/NEJM200102013440503
41. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, McCloskey EV, Netelenbos JC, Pauwels EK, Roos JC, Valentijn RM, Zwinderman AH (2002) Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. J Bone Miner Res 17(6):1057–1064

42. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD (2003) Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. Bone 33(4):522–532
43. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM, Fracture Intervention Trial Research G (2005) Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of-1.6 to −2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. Mayo Clin Proc 80(3):343–349
44. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB, Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study G (2007) Effect of recombinant human parathyroid hormone (1– 84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. [Summary for patients in Ann Intern Med. 2007 Mar 6;146(5):I20; PMID: 17339614]. Ann Intern Med 146(5):326–339
45. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA (2008) Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Miner Res 23(12):1923–1934. doi:10.1359/jbmr.080710
46. Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG, Majumdar SR (2011) Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. Osteoporos Int 22(3):983–991. doi:10.1007/s00198-010-1411-2

Evidence to Decision Framework

CLINICAL QUESTION 1. identificazione della fragilita' come causa o concausa della frattura

Può la diagnosi di fragilità (per cui si utilizza come proxy il trattamento) ridurre il rischio di rifrattura tra i pazienti fratturati?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con frattura non derivante da un trauma efficiente
INTERVENTO:	Trattamenti anti-fratturativi
CONFRONTO:	Calcio e/o Vitamina D
ESITI PRINCIPALI:	**Critici:** Rifrattura a: - 12-18 mesi - 18-24 mesi - 3 anni - più di 3 anni
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	Popolazione, SSN: • organizzazione ed erogazione dei servizi per la gestione dei pazienti con frattura da fragilità.
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno (La Prof.ssa Brandi è tra gli autori dello studio n.2). Membri assenti: Nessuno

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Generalmente, le fratture da fragilità sono collegate ad un trauma a bassa energia (Warriner et al., 2011), e, in particolare, secondo l'OMS (WHO, 1998), si definiscono fratture da fragilità le fratture spontanee o indotte da minimi traumi e risultanti da forze meccaniche che normalmente non causerebbero una simile lesione (Cummings, 2002; Tarantino, 2017). Si intendono, dunque, tutte quelle fratture causate da un trauma a bassa energia che derivano da una caduta dalla posizione eretta o da altezza ridotta (Acevedo, 2018; Antoniadou et al., 2017; Pioli, 2018; Rebolledo et al., 2011). A causa della difficile identificazione delle fratture da fragilità, della mancanza di specifiche linee guida, della scarsa comunicazione tra specialisti e medici di medicina generale (MMG), e del complicato monitoraggio dei pazienti anziani con diverse comorbidità e terapie (Marsh, 2011; Kanis, 2014), la IOF (Hernlund, 2013) e la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) (Javaid, 2015) hanno richiesto la creazione e l'attuazione di modelli di gestione volti a migliorare l'identificazione e la presa in carico dei soggetti che hanno già sperimentato, o che sono ad alto rischio di sperimentare, fratture da fragilità (Caffetti, 2020). Occorre quindi istituire un sistema robusto per garantire che quando i pazienti si presentano al pronto soccorso con una frattura da fragilità, questa venga riconosciuta come tale così documentata. Pertanto, spesso è la prevenzione secondaria, che prevede l'identificazione degli individui per il trattamento sulla base di una frattura da fragilità già verificata, l'approccio adottato più frequentemente come punto di partenza per la prevenzione della frattura (Acevedo et al., 2018; Curtis et al., 2017). Spesso, tuttavia, i pazienti non ricevono né un corretto inquadramento diagnostico, né un adeguato trattamento farmacologico (Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi, 2017). Così, una diagnosi precoce della frattura da fragilità garantirebbe l'attuazione di percorsi ottimali per l'assistenza del paziente, in termini di diagnosi, trattamento, e di educazione terapeutica utile a promuovere l'attiva partecipazione.	

Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
Giudizi	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so	Per rispondere al Quesito Clinico volto a valutare se l'identificazione della fragilità come causa o concausa della frattura possa migliorare la prognosi del paziente fratturato, è stata effettuata una prima ricerca sistematica in letteratura. Pertanto, è stata realizzata una revisione sistematica della letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL al 6 ottobre 2020, da cui sono stati individuati 4729 records. Tuttavia, poiché per motivi etici tali studi non sono realizzabili, non è stato possibile identificare articoli che confrontassero direttamente il rischio di rifrattura in pazienti fratturati con corretta diagnosi di frattura da fragilità, rispetto ai pazienti fratturati senza diagnosi di fragilità. A seguito di tali considerazioni, si è ipotizzato che per poter rispondere al Quesito Clinico fosse plausibile assumere come proxy dei pazienti correttamente diagnosticati i soggetti fratturati e trattati con farmaci anti-fratturativi, e come proxy dei pazienti non diagnosticati i soggetti fratturati ma non trattati.	

	Si è considerato come punto di partenza una revisione sistematica già pubblicata (Saito T, Sterbenz JM, Malay S, et al. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2017;28(12):3289-3300), pertanto, con l'obiettivo di aggiornarla, è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 2015 (ultimo anno considerato dalla revisione sistematica) al 20 ottobre 2020. Sono stati individuati 5967 records da cui sono state selezionate 17 referenze che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, rispettivamente 8 studi primari e 9 revisioni sistematiche da cui sono stati ulteriormente estratti 17 studi. Infine, dalla revisione sistematica di partenza sono stati estratti ulteriori 17 articoli e da hand-search sono stati individuati altri 4 studi, per un totale di 46 pubblicazioni considerate. Gli studi inclusi sono controllati e randomizzati in cui il gruppo di controllo è rappresentato dal trattamento con placebo (Calcio e/o Vitamina D). Si riportano i principali trial analizzati: - **FREEDOM Trial**: affrontato dalle pubblicazioni di Boonen 2011 (baseline: vertebral fracture), Palacios 2015 (baseline: fragility fractures) e Kendler 2019 (baseline: vertebral, non vertebral or osteoporotic fracture) incentrati sul trattamento con Denosumab somministrato per 3 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3 anni dal reclutamento. - **ACTIVE Trial**: affrontato dalle pubblicazioni di Cosman 2016 (baseline: vertebral or non vertebral fracture) e Watts 2019 (baseline: wrist fracture) incentrati sul trattamento con Abaloparatide somministrato per 18 mesi, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 18 mesi dal reclutamento. - **Fracture Intervention Trial**: affrontato dalle pubblicazioni di Black 1996 (baseline: vertebral fracture), Quandt 2005 (baseline: vertebral fracture), Frankel 2013 (baseline: vertebral fracture) incentrati sul trattamento con Alendronato somministrato per 4.5 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3 anni dal reclutamento. - **MORE Trial**: affrontato dalle pubblicazioni di Ettinger 1999 (baseline: vertebral fracture), Maricic 2002 (baseline: vertebral fracture), Delmas 2003 (baseline: vertebral fracture), Siris 2005 (baseline: vertebral fracture), Sontag 2010 (baseline: vertebral fracture) incentrati sul trattamento con Raloxifene somministrato per 4 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3-4 anni dal reclutamento. - **VERT Trial**: affrontato dalle pubblicazioni di Harris 1999 (baseline: vertebral fracture), Reginster 2000 (baseline: vertebral fracture) e Kanis 2005 (baseline: vertebral fracture) incentrati sul trattamento con Risedronato somministrato per 3 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3 anni dal reclutamento. - **Fracture Prevention Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Neer 2001 (baseline: vertebral fracture), Krege 2012 (baseline: vertebral fracture) incentrati rispettivamente sul trattamento con PTH e Teriparatide somministrato per 2 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 2 anni dal reclutamento. - **TROPOS Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Reginster 2005 (baseline: vertebral fracture) incentrato sul trattamento con Stronzio ranelato somministrato per 3 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3 anni dal reclutamento somministrato per 5 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 3 anni dal reclutamento. - **TOWER Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Nakano 2014 (baseline: vertebral fracture) incentrato sul trattamento con Teriparatide somministrato per 72 settimane, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 72 settimane dal reclutamento. - **HORIZON Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Lyles 2007 (baseline: hip fracture) incentrato sul trattamento con Zolendronato somministrato per 1 anno, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 2 anni dal reclutamento. - **RUTH Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Ensrud 2008 (baseline: vertebral fracture) incentrato sul trattamento con Raloxifene somministrato per 5 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato fino a 7 anni dal reclutamento. - **QUEST Trial**: affrontato dalla pubblicazione di Chesnut 2005 (baseline: vertebral fracture) incentrato sul trattamento con Salmon calcitonin somministrato per 2 anni, in cui l'outcome di interesse è stato valutato a 2 anni dal reclutamento.	

Di seguito la lista dei restanti Randomized Controlled Trial (RCT) analizzati, per i quali si indica il sito della frattura al baseline, il trattamento anti-osteoporotico somministrato, il tempo di trattamento e il follow-up considerato per valutare l'outcome della rifrattura.

RCT	Baseline fracture	Treatment	Treatment period	Follow-up
Schemitsch 2020	Hip Fracture	Romosozumab	12 weeks	3 years
Meunier 2004	Vertebral Fracture	Strontium ranelate	3 years	3 years
Meunier 2009	Vertebral Fracture	Strontium ranelate	4 years	4 years
Greenspan 2007	Vertebral Fracture	PTH	18 months	18 months
Kaufman 2005	Vertebral Fracture	Teriparatide	12 months	18 months
Watts 2019	Wrist fracture	Teriparatide	18 months	18 months
Beaupre 2011	Hip fracture	Bisphosphonates	3 years	3 years
Liberman 1995	Vertebral fracture	Alendronate	3 years	3 years
Kushida 2004	Vertebral fracture	Alendronate	3 years	3 years
Cecilia 2008	Hip fracture	Alendronate	1 year	1 year
Li 2016	Hip fracture	Zolendronate	1 year	1 year
Clemmesen 1997	Vertebral fracture	Risedronate	2 years	3 years
Fogelman 2000	Any fracture	Risedronate	2 years	2 years
McClung 2001	Vertebral fracture	Risedronate	3 years	3 years
Reid 1994	Vertebral fracture	Pamidronate	2 years	2 years
Brumsen 2002	Vertebral fracture	Pamidronate	5 years	3 years
Chesnut 2004	Vertebral fracture	Ibandronate	3 years	3 years
Matsumoto 2009	Vertebral fracture	Minodronate	2 years	2 years
McCloskey 2004	Vertebral fracture	Clodronate	3 years	3 years
Nakamura 2006	Vertebral fracture	Raloxifene	1 year	1 year
Silverman 2008	Vertebral fracture	Raloxifene	3 years	3 years
		Bazedoxifene		
Palacios 2015	Vertebral fracture	Bazedoxifene	7 years	2 years
Chesnut 2000	Vertebral fracture	Salmon Calcitonin	60 months	3 years
Sugimoto 2018	Vertebral fracture	Elcatonin	144 weeks	3 years

Gli studi individuati permettono di rispondere alla seguente comparazione: **S*omministrazione del trattamento anti-fratturativo verso placebo***

Si è valutato l'outcome relativo alla **rifrattura** nei pazienti trattati con farmaci anti-fratturativi (per cui si suppone abbiano ricevuto una corretta attribuzione della fragilità, considerata causa o concausa della frattura), rispetto ai pazienti non trattati (o trattati solamente con supplemento di Calcio e Vitamina D).

I risultati sono riportati di seguito, ordinati rispetto alla finestra temporale in cui è stato valutato l'outcome di rifrattura.

- **Rifrattura a 12-18 mesi**

Dalla stima pooled emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura pari al 60%, a seguito dell'assunzione di farmaci anti-fratturativi nel paziente fratturato. In particolare, si mostra una riduzione del rischio di rifrattura vertebrale, mentre per il rischio di rifrattura non vertebrale la stima non risulta essere significativa.

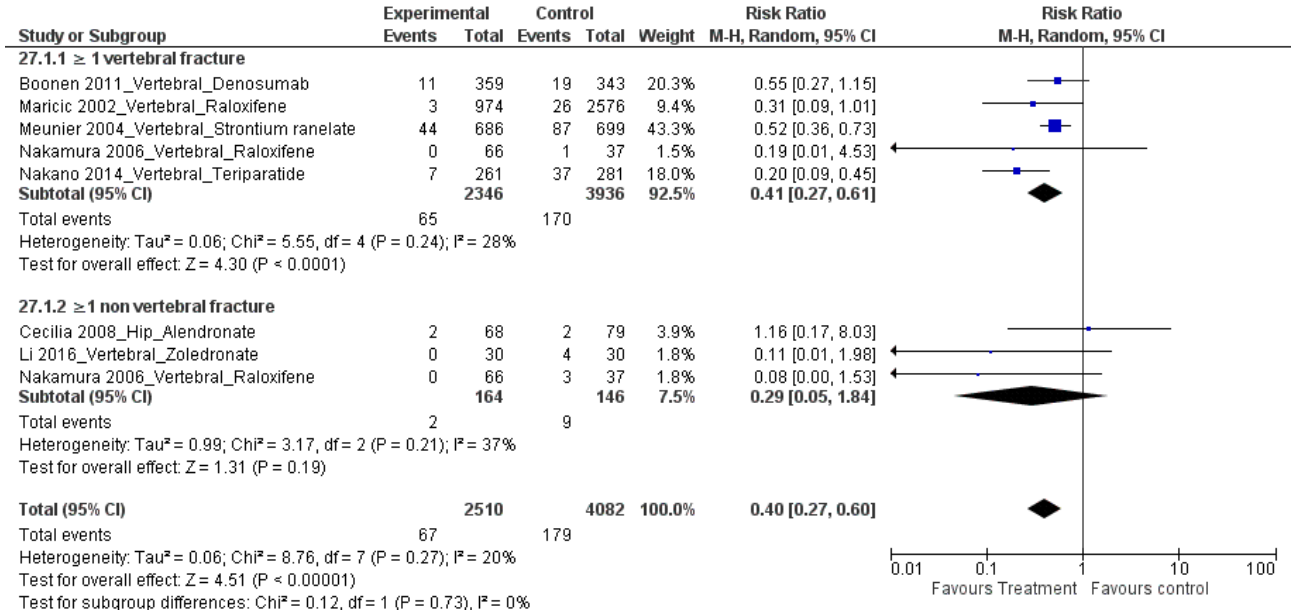


Figure 2. Risk ratio of refracture (at 12-18 months) among treated vs not treated fractured patients.

- **Rifrattura a 18-24 mesi**

Dalla stima pooled emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura del 45% a seguito dell'assunzione di trattamenti anti-fratturativi nel paziente fratturato. In particolare, si mostra una chiara riduzione del rischio di rifrattura sia vertebrale, che non vertebrale.

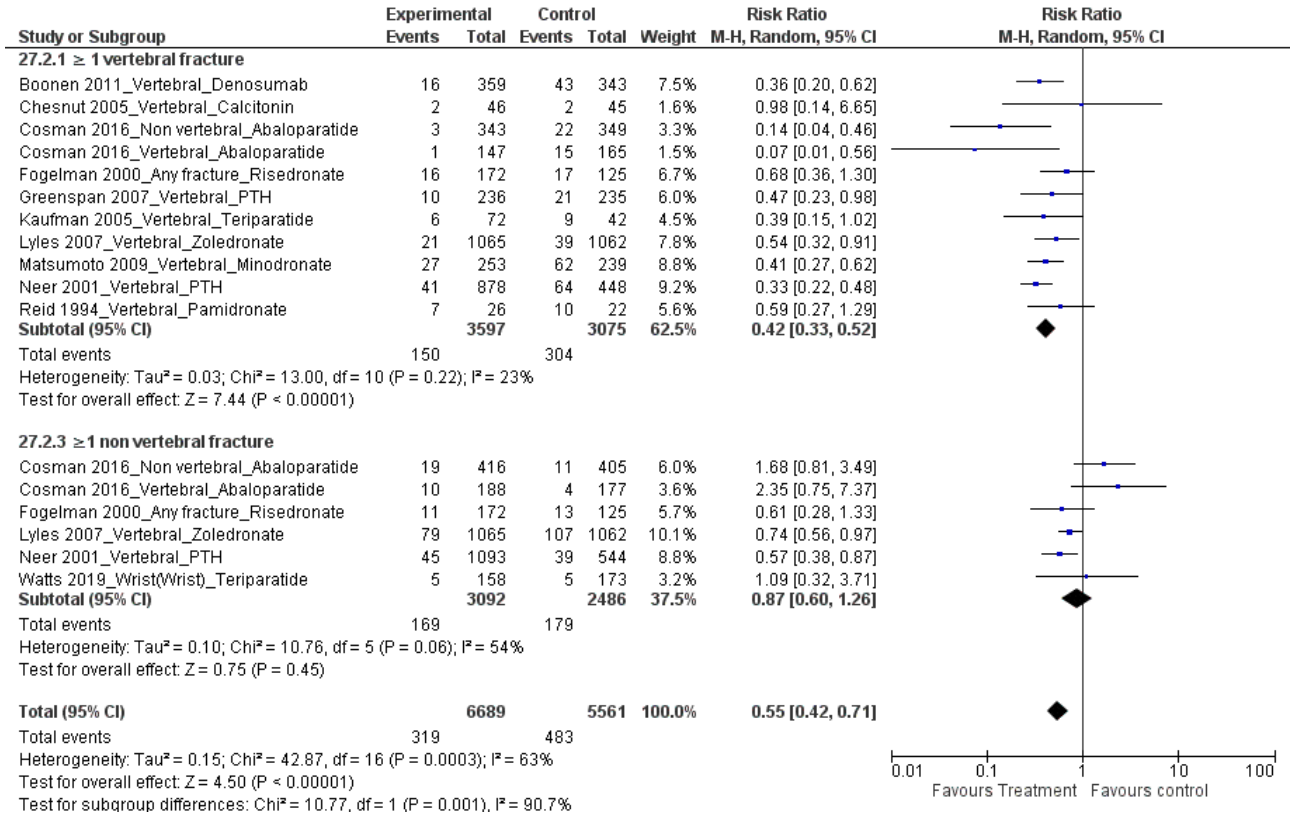


Figure 3. Risk ratio of refracture (at 18-24 months) among treated vs not treated fractured patients.

Among treated vs no treated, here the number of subjects affected by non vertebral refracture: Neer 2001 (foot 5 vs 4; hip 5 vs 4; humerus 7 vs 5; pelvic 1 vs 3; rib 10 vs 10; wrist 17 vs 13).

- **Rifrattura a 3 anni**

Dalla stima pooled, emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura del 34% a seguito dell'assunzione dei trattamenti anti-fratturativi nel paziente fratturato. In particolare, si mostra una riduzione del rischio di rifrattura sia vertebrale, che non vertebrale.

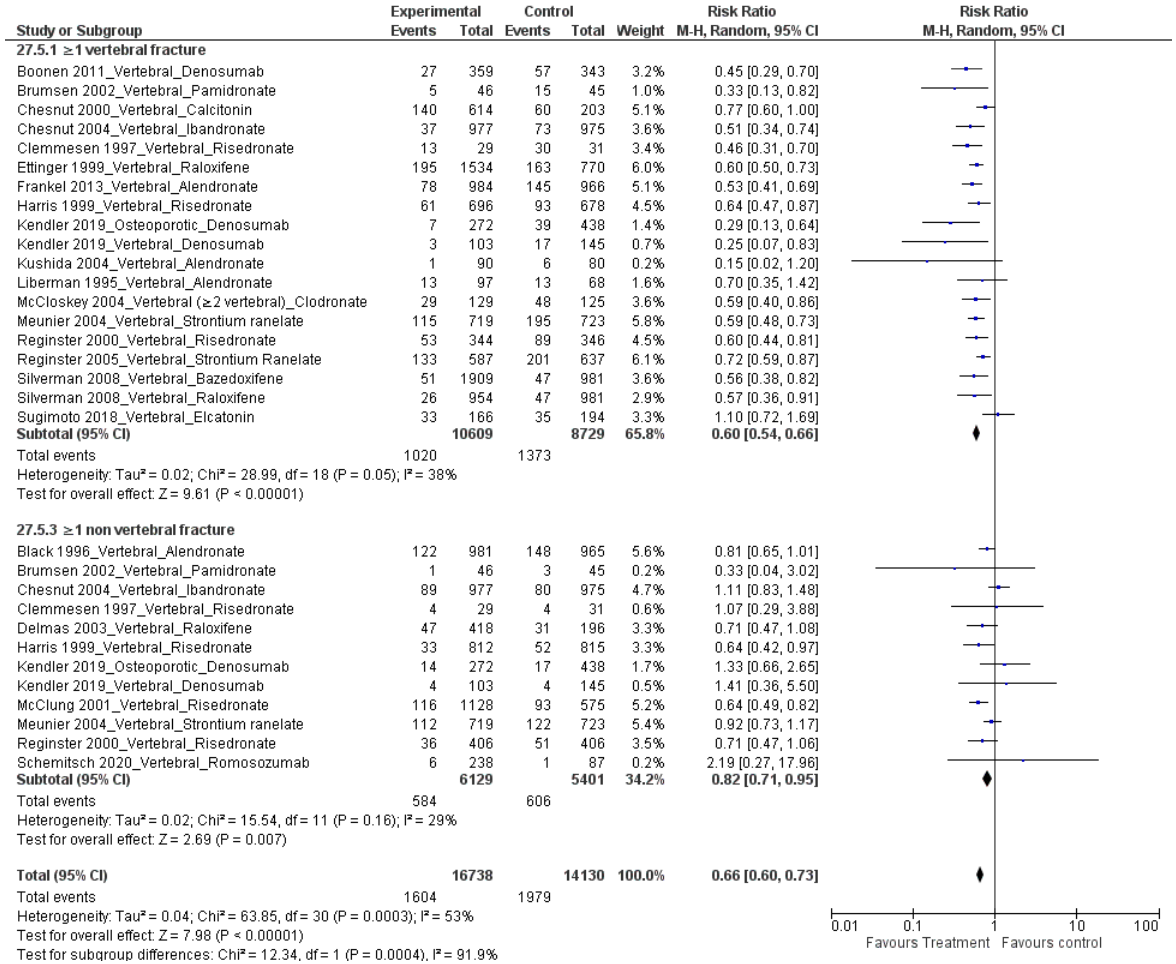


Figure 4. Risk ratio of refracture (at 3 years) among treated vs not treated fractured patients.

Among treated vs no treated, here the number of subjects affected by non vertebral refracture: with a baseline osteoporotic fracture in Kendler 2019 (foot 0 vs 1; forearm 5 vs 4; hand 0 vs 1; hip 3 vs 1; lower leg 1 vs 2; pelvic 1 vs 1; shoulder 3 vs 4; thorax 1 vs 3);with a baseline vertebral fracture in Schemitsch 2020 (femur 1 vs 0; hip 3 vs 0; pelvic 1 vs 0; tibia 0 vs 1; femoral neck 1 vs 0).

- **Rifrattura a più di 3 anni**

Dalla stima pooled, emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura del 32% a seguito dell'assunzione dei trattamenti anti-fratturativi nel paziente fratturato. In particolare, si mostra una significativa riduzione del rischio di rifrattura vertebrale, tuttavia non si mostra un chiaro beneficio del trattamento anti-fratturativo rispetto al rischio di rifrattura non vertebrale.

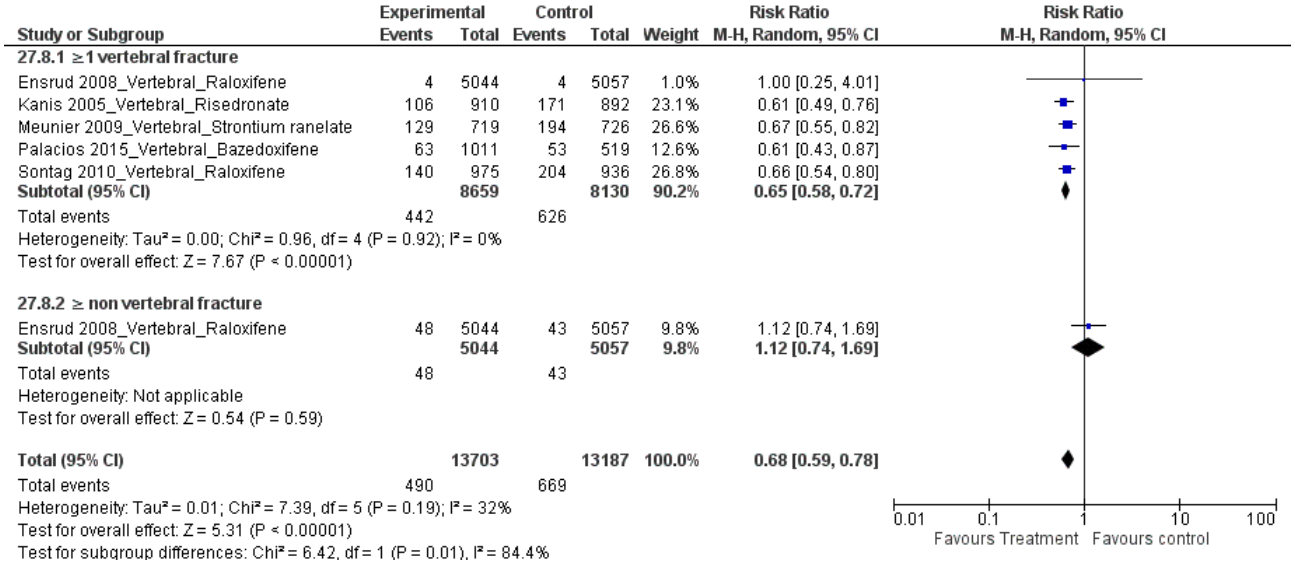


Figure 5. Risk ratio of refracture (after 3 years) among treated vs not treated fractured patients.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Nessuno	

Qualità delle prove
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ● Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità delle prove risulta moderata. La qualità è stata abbassata per importanti limitazioni metodologiche (rischio di bias).	Come riportato nel materiale supplementare (Appendix C), focalizzandosi sui soli trial valutati di alta qualità per tutti i domini della ROB, (e quindi eliminando i possibili fattori che potrebbero limitare la qualità degli studi), si è visto come i risultati sono rimasti inalterati. Viene così attribuita un alto livello di qualità delle prove raccolte.

Valori
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

Giudizi	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ● Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline e Cochrane. Sono risultati 1,426 records da cui abbiamo selezionato uno studio di interesse. Inoltre, dai trial selezionati per rispondere al primo quesito, sono stati ulteriormente considerati due trial. Le fratture correlate all'osteoporosi sono spesso associate a diverse morbosità e alla mortalità. Il peso che queste fratture osteoporotiche impongono in termini di costi, ospedalizzazione e ridotta qualità della vita (QoL) sono una delle principali preoccupazioni di salute pubblica per uomini e donne di età pari o superiore a 50 anni e rendono l'osteoporosi una delle malattie croniche più significative negli anziani. Le fratture del femore prossimale, in particolare, hanno un forte effetto sull'indice relativo alla qualità della vita (HRQoL), in particolare per la mobilità, la deambulazione, e la cura di sé (sia negli uomini che nelle donne) e per il dolore (per le donne). Nello studio di Adachi 2011, relativo a pazienti di almeno 50 anni con una recente frattura osteoporotica del femore prossimale (HORIZON-RFT), viene applicato lo strumento EuroQol con lo scopo di valutare qualità della vita e lo stato di salute del paziente. Dallo studio emerge un miglioramento significativo dell'HRQoL a 24 mesi dall'inizio del trattamento nei pazienti con fratture cliniche (vertebrali) o non cliniche che hanno assunto Zoledronato rispetto al gruppo di controllo (cliniche: ZOL: 10.55±2.80, placebo: 3.54±2.18, p=0.0244; vertebrali: ZOL: 10.92±3.74, 1.89±2.48, p=0.0042; non cliniche: ZOL: 9.02±0.79, placebo: 6.80±0.83, p=0.0395).	

	Fra gli indicatori relativi al carico sociale delle fratture correlate all'osteoporosi considerati in questo studio: - HRQoL (health-related quality of life) è uno degli indicatori che valuta lo stato funzionale, del benessere e dell'esperienza di malattia riferendosi alla salute fisica e mentale percepita dal paziente nel tempo e può essere utilizzato dai medici per comprendere meglio come una malattia cronica interferisce con la vita quotidiana della persona; - EuroQol è uno strumento standardizzato, non specifico per la malattia, che fornisce un quadro completo per misurare l'indicatore HRQoL e determinare lo stato di salute. Tale strumento ha lo scopo di integrare altre forme di misure di qualità della vita e di generare un indice generale di salute che può essere utilizzato nelle valutazioni economiche. Ha quattro componenti, ma solo una di queste, detta EQ-5D, è comunemente usata per raccogliere dati su HRQoL. L'EQ-5D è composto da due parti, una descrizione riportata dal paziente stesso utilizzando una classificazione a cinque dimensioni (profilo di salute - profilo EQ-5D) e una valutazione globale della salute percepita dal paziente utilizzando una scala analogica visiva (VAS) o un termometro (salute percepita - EQ-5D VAS) dove il peggior stato di salute possibile è dato da valori pari a 0, mentre uno stato di salute perfetta è dato da valori prossimi a 100. In particolare, il profilo EQ-5D descrive lo stato di salute in termini di cinque dimensioni: mobilità, cura di sé, esecuzione delle attività abituali, dolore o disagio e ansia o depressione. Ciascuna delle cinque dimensioni del profilo EQ-5D sono suddivise in tre livelli di difficoltà: "nessun problema", "qualche problema" o "problema estremo". Inoltre, nello studio di Meunier 2009, che include donne in post-menopausa (da almeno ≥5 anni) di età ≥50 anni con almeno una frattura vertebrale osteoporotica prevalente, la qualità della vita è stata valutata utilizzando due tipi di questionari: lo Short-Form 36 (SF-36®), uno strumento generico di 36 elementi e il QUALIOST®, uno strumento specifico per la malattia a 23 elementi progettato per completare l'SF-36 ® in donne in post-menopausa con osteoporosi vertebrale, in cui il range di punteggio va da 0 a 100, dove punteggi più alti che indicano una migliore QoL. Nello studio sono stati inclusi 1.250 pazienti (Gruppo di intervento con stronzio ranelato: n=623; gruppo di controllo con placebo: n=627). Per il questionario SF-36®, non si sono riscontrate differenze significative mentre i punteggi globali di QUALIOST® sono risultati più bassi (indicando una migliore qualità della vita) nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. Nello specifico, il gruppo di controllo ha mostrato un buon punteggio globale QUALIOST® alla valutazione di 6 mesi, seguito da un progressivo peggioramento per il resto dei 4 anni di osservazione. Al contrario, il gruppo di intervento ha mostrato benefici significativi in tutte le valutazioni, indicando come il trattamento sia stato in grado di prevenire o ritardare il progressivo peggioramento della qualità della vita. Infine, nello studio di Li 2016, in cui vengono considerati pazienti trattati con acido zoledronico o placebo, la qualità della vita è stata valutata utilizzando la Osteoporosis Quality of Life Scale (OQOLS). Dallo studio emerge che dopo 12 mesi di trattamento, nel gruppo dei trattati è stato riscontrato un punteggio OQOLS più alto rispetto al gruppo di controllo (83,30 ± 9,4 vs 78,26 ± 9,8; p=0.04), mostrando un significativo miglioramento della qualità della vita.	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

Giudizi	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore del trattamento come evidenziato dalla ricerca in letteratura.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

Giudizi	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane. Sono stati individuati 1147 records. Nessun record è stato considerato eleggibile per la valutazione dell'accettabilità.	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

Giudizi	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane. Sono stati individuati 1147 records. Nessun record è stato considerato eleggibile per la valutazione della fattibilità.	

Riassunto dei Giudizi

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	**Alta**			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	**Nessuna importante incertezza o variabilità**			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

Conclusioni

Raccomandazione

Si raccomanda l'inquadramento del paziente al fine di identificare la fragilità come causa ovvero concausa della frattura corrente [raccomandazione forte, qualità delle prove alta].

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Si auspica l'assegnazione di un codice di frattura di fragilità per identificare il paziente con fragilità scheletrica, utile sia ai fini clinici (strumento per la gestione del paziente) che epidemiologici (avvio della registrazione sistematica delle fratture da fragilità, misurazione del burden, monitoraggio delle cure).

Monitoraggio e valutazione

Bibliografia

Acevedo, C., Stadelmann, V. A., Pioletti, D. P., Alliston, T., & Ritchie, R. O. (2018). Fatigue as the missing link between bone fragility and fracture. Nature Biomedical Engineering, 2(2), 62–71. https://doi.org/10.1038/s41551-017-0183-9

Adachi JD, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Boonen S, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Bucci-Rechtweg C, Su G, Eriksen EF, Magaziner JS. Zoledronic acid results in better health-related quality of life following hip fracture: the HORIZON-Recurrent Fracture Trial. Osteoporos Int. 2011 Sep;22(9):2539-49. doi: 10.1007/s00198-010-1514-9. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21249332.

Antoniadou, E., Kouzelis, A., Diamantakis, G., Bavelou, A., & Panagiotopoulos, E. (2017). Characteristics and diagnostic workup of the patient at risk to sustain fragility fracture. Injury, 48 Suppl 7, S17–S23. https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.08.033

Caffetti C, Bogliolo L, Giuffrè G, et al. Multidisciplinary model for hospital-territory integrated management of patient with bone fragility: primary and secondary prevention of fractures according to severity and complexity. Reumatismo. 2020;72(2):75-85. Published 2020 Jul 23. doi:10.4081/reumatismo.2020.1271

Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi. (2017). Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità. Disponibile a: Http://www.simferweb.net/varie_sito_simfer_allegati/varie/lineeGuida/Linee_Guida_sulla_gestione_dell_Osteoporosi_e_delle_Fratture_da_fragilita/Linee_Guida_sulla_gestione_dell_Osteoporosi_e_delle_Fratture_da_fragilita.pdf.

Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet (London, England). 2002;359(9319):1761–1767. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08657-9

Curtis, E. M., Moon, R. J., Harvey, N. C., & Cooper, C. (2017). The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. Bone, 104, 29–38. https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.024

Hernlund E, Svedbom A, Ivergård 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. 2013;8(1-2):136. doi:10.1007/s11657-013-0136-1

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® Best Practice Framework tool. Osteoporos Int. 2015;26(11):2573-2578. doi:10.1007/s00198-015-3192-0

Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, McCloskey EV. The osteoporosis treatment gap. J Bone Miner Res. 2014;29(9):1926-1928. doi:10.1002/jbmr.2301

Li Y, Zhao WB, Wang DL, et al. Treatment of osteoporotic intertrochanteric fractures by zoledronic acid injection combined with proximal femoral nail anti-rotation. Chin J Traumatol 2016;19:259e263.

Marsh D, Akesson K, Beaton DE, et al. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. Osteoporos Int. 2011;22(7):2051-2065. doi:10.1007/s00198-011-1642-x

Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, Cormier C, Isaia G, Badurski J, Wark JD, Collette J, Reginster JY. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2009; 20: 1663-1673.

Pioli, G., Bendini, C., Pignedoli, P., Giusti, A., & Marsh, D. (2018). Orthogeriatric co-management—Managing frailty as well as fragility. Injury, 49(8), 1398–1402. https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.04.014

Rebolledo, B. J., Unnanuntana, A., & Lane, J. M. (2011). A comprehensive approach to fragility fractures. Journal of Orthopaedic Trauma, 25(9), 566–573. https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181f9b389

Saito T, Sterbenz JM, Malay S, et al. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2017;28(12):3289-3300

Tarantino, U., Iolascon, G., Cianferotti, L., Masi, L., Marcucci, G., Giusti, F., Marini, F., Parri, S., Feola, M., Rao, C., Piccirilli, E., Zanetti, E. B., Cittadini, N., Alvaro, R., Moretti, A., Calafiore, D., Toro, G., Gimigliano, F., et al. (2017). Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: Summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. Journal of Orthopaedics and Traumatology: Official Journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology, 18(Suppl 1), 3–36. https://doi.org/10.1007/s10195-017-0474-7

Warriner, A. H., Patkar, N. M., Yun, H., & Delzell, E. (2011). Minor, major, low-trauma, and high-trauma fractures: What are the subsequent fracture risks and how do they vary? Current Osteoporosis Reports, 9(3), 122–128. https://doi.org/10.1007/s11914-011-0064-1

WHO. (1998). Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials of osteoporosis. Geneva (Switzerland). Disponibile a: Https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42088/9241545224_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Riassumendo

Diagnosi differenziale

L'identificazione della fragilità come causa o concausa della frattura può migliorare la prognosi del paziente?

Si raccomanda l'inquadramento del paziente al fine di identificare la fragilità come causa ovvero concausa della frattura corrente.

★★★★★ Raccomandazione forte a favore dell'intervento

Evidenze meta-analitiche

** Il trattamento antifratturativo è assunto come surrogato (proxy) del riconoscimento della fragilità come causa o concausa della frattura corrente*

Considerazioni individuali

Considerazioni pratiche

Si auspica l'assegnazione di un codice di frattura di fragilità per identificare il paziente con fragilità scheletrica, utile sia ai fini clinici (strumento per la gestione del paziente) che epidemiologici (avvio della registrazione sistematica delle fratture da fragilità, misurazione del burden, monitoraggio delle cure)

CQ2. Strumenti di valutazione del rischio di frattura

Appendice A. Quesito clinico e strategia di ricerca.

Obiettivo: Quali caratteristiche operative (Sensibilità/Specificità) e applicabilità mostrano gli strumenti diagnostici/algoritmi di valutazione del rischio?	
Popolazione	Adulti (over 18 anni) a rischio di frattura da fragilità inclusi i soggetti senza precedente diagnosi di osteoporosi o frattura da fragilità.
Intervento	Strumenti di valutazione del rischio di frattura: FRAX, con o senza BMD DeFRA FRAHS
Comparatore	Tra gli strumenti sopra citati
Outcomes	Area sotto la curva. Sensibilità, specificità, valori predittivi.
Esclusione	Pazienti con frattura da trauma maggiore.
Stringa di ricerca	Databases: Medline, Embase, Cochrane Library Date per lo strumento FRAX: aggiornamento dal 14/09/2011 della LG NICE Date per gli strumenti DeFRA e FRAHS: qualsiasi Lingua: Inglese, Italiano Disegno dello studio: Studi osservazionali
Valutazione di qualità	Valutazione della qualità metodologica: Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali e l'approccio GRADE.

Review question 2: Which risk assessment tools are the most accurate in predicting the risk of fragility fracture in adults, including those without known osteoporosis or previous fragility fracture?

FRAX and QFracture

Search constructed by combining the columns in the following table using the AND Boolean operator

Population	Exposure/Intervention	Study filter used	Date parameters
FRAX or QFracture*	None	None	All years -21/7/11 and a top up on 14/9/11

**Non-standard population used.*

Aggiornamento al 7 dicembre 2020

MEDLINE SEARCH: FRAX TOOL

#1:

FRAX[tiab] or FRAXTM[tiab]

#2:

risk*[tiab] and assess*[tiab] and tool*[tiab]

#3:

fracture*[tiab]

#4:

#2 AND #3:

#5:

"fracture risk assessment tool"[tiab]

#6:

1 or 4 or 5

#7:

Letter/

#8:

Editorial/

#9:

News/

#10:

exp Historical article/

#11:

Anecdotes as topic/

#12:

Comment/

#13:

Case report/

#14:

Letter[ti] or comment*[ti] or abstracts[ti]

#15:

or/7-14

#16:

#6 not #15 Filters: Humans, from 2011/9/14

EMBASE search

#1:

frax:ti,ab OR fraxtm:ti,ab

#2:

risk*:ti,ab AND assess*:ti,ab AND tool*:ti,ab

#3:

fracture*:ti,ab

#4:

#2 and #3

#5:

“fracture risk assessment tool”:ti,ab

#6:

1 or 4 or 5

#7:

letter.pt. or Letter

#8:

note.pt

#9:

editorial.pt

#10:

(Case report) or (Case study)

#11:

letter:ti or comment*:ti

#12:

#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11

#13:

“Randomized controlled trial”:ti,ab or random*:ti,ab

#14:

#12 not #13

#15:

Animal not Human

#16:

Nonhuman

#17:

exp Animal experiment

#18:

exp Experimental animal

#19:

Animal model

#20:

exp Rodent

#21:

Rat:ti or rats:ti or mouse:ti or mice:ti

#22

#14 or #15 or#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21

#23:

#6 not #22

#24: 2,279 articles

#23 AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

COCHRANE SEARCH

#1:

(FRAX or FRAXTM):ti,ab,kw

#2:

(fracture* risk assess* tool*):ti,ab,kw

#3:

(risk* and assess* and tool*):ti,ab

#4:

fracture*:ti,ab

#5:

(#3 AND #4)

#6. 318 articles

(#1 OR #2 OR #5) with Cochrane Library publication date from Sep 2011 to present

All’8 dicembre 2020:

MEDLINE SEARCH: DEFRA, FRA-HS TOOL

#1:

DEFRA[tiab] or FRA-HS[tiab] or FRAHS[tiab]

#2:

Letter/

#3:

Editorial/

#4:

News/

#5:

exp Historical article/

#6:

Anecdotes as topic/

#7:

Comment/

#8:

Case report/

#9:

Letter[ti] or comment*[ti] or abstracts[ti]

#10:

or/2-9

#11: 46 articles

#1 not #10 Filters: Humans

EMBASE search

#1:

defra:ti,ab OR frahs:ti,ab or fra-hs:ti,ab

#2:

letter.pt. or Letter

#3:

note.pt

#4:

editorial.pt

#5:

(Case report) or (Case study)

#6:

letter:ti or comment*:ti

#7:

#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8:

“Randomized controlled trial”:ti,ab or random*:ti,ab

#9:

#7 not #8

#10:

Animal not Human

#11:

Nonhuman

#12:

exp Animal experiment

#13:

exp Experimental animal

#14:

Animal model

#15:

exp Rodent

#16:

Rat:ti or rats:ti or mouse:ti or mice:ti

#17

#9 or#10 or #11 or#12 or #13 or #14 or #15 or #16

#18:

#1 not #17

#19: 45 articles

#18 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

COCHRANE SEARCH

#1: 2 articles

(defra or frahs or fra-hs):ti,ab,kw

Per le search strategy dedicate ai domini di Valori e Accettabilità/Fattibilità far riferimento al Quesito 1.

Appendice B. Tabelle delle caratteristiche degli studi inclusi ed esclusi.

Study	**Judicious use of DXA-BMD in assessing fracture risk by using clinical risk factors in the Indian population Bansal 2018**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 500
Countries and Settings	the orthopaedic ward in Medanta, the Medicity hospital
Funding	Not reported
Duration of study	Not reported
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	The mean age of cases was 68.5 ± 10.5 years. Of 62 cases, 40 (64.5%) were females. Of 438 controls, 305 (69.6%) were females. 131 (26.2%) patients have baseline fractures
Patient characteristics	Historical and anthropometric data were prospectively recorded from 500 consecutive patients admitted in the orthopaedic ward. Patients with fragility fractures were taken as cases and the rest of the patients were controls.
Intervention	FRAX-MOF and FRAX-HF were calculated using WHO tool online for Indians without using DXA-BMD.
Outcomes	This study was planned to compare the FRAX scores for the risk for major osteoporotic fracture (FRAX-MOF) and hip fracture (FRAX-HF) in patients with fragility fractures (cases) and those admitted for other indications (controls) in the orthopedic ward in our institute.

Study	**External validation and comparison of three prediction tools for risk of osteoporotic fractures using data from population based electronic health records: retrospective cohort study** **Dagan 2017**
Study type	Retrospective cohort study.
Number of studies/ number of participants	N= 1054815
Countries and Settings	This study used electronic health record data from Clalit Health Services, the largest of four national health funds in Israel.
Funding	Not reported
Duration of study	From 2010 to 2014.
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Study population: aged 50-59 38%; aged 60-69 28.4%; aged 70-79 21.1%; aged 80-89 12.5%. Sex: Men 45.4%; women 54.6%. Ethnicity: black Africans 1.2%; white 98.8%. Baseline fracture: 156340 (14.8%)
Patient characteristics	The comparative analysis was performed among members of Clalit Health Services aged 50 to 90 years as of the index date, who had at least three years of continuous membership before the index date and through the follow-up period or until death.
Intervention	We computed the five year risk according to QFracture (2012 version) and Garvan based on their full tool equations. Since the current FRAX equations are not published by the authors, we used the FRAX 10 year probability charts

	calibrated for Israel, stratified by sex, age, body mass index, and number of clinical risk factors, as supplied by the official FRAX site.
Outcomes	Outcome variables included both hip fracture and major osteoporotic fractures, which were defined as fractures of the hip, vertebrae, distal radius, or proximal humerus. These variables were defined based on the records for clinical diagnoses.

Study	**Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos** **Fraser 2011**
Study type	Prospective population based cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 6697
Countries and Settings	Canadian Multi-centre Osteoporosis Study (CaMos).
Funding	Not reported
Duration of study	Not reported
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Women 4778, Age 65.8 ± 8.8 Men 1919, Age 65.3 ± 9.1 634 (9.5%) patients have baseline fracture
Patient characteristics	We included all CaMos participants, with follow-up data, aged ≥50 years at study entry. Briefly, eligible participants were at least 25 years old at the start of the study, lived within a 50-km radius of one of nine Canadian cities and were able to converse in English, French or Chinese.
Intervention	The WHO Coordinating Centre used the Canadian FRAX tool calibrated using national hip fracture and mortality data along with the FRAX predictor variables from CaMos to calculate 10-year fracture probability.
Outcomes	Self-reported incident clinical fractures were identified by yearly postal questionnaire or at the scheduled interval for in-person reassessment (third, fifth and tenth year after study entry).

Study	**Fracture Risk Prediction Using Phalangeal Bone Mineral Density or FRAX?dA Danish Cohort Study on Men and Women** **Friis-Holmberg 2014**
Study type	Prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 12758
Countries and Settings	Danish Health Examination Survey
Funding	Not reported
Duration of study	2007-2012
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Men 5206, mean age 58.3 ± 10.6, 443 (5.9%) have baseline fracture Women 7552, mean age 56.8 ± 10.2, 132 (2.5%) have baseline fracture
Patient characteristics	We used data on a cohort of women and men aged 18e95 yr who participated in the Danish Health Examination Survey 2007-2008. The present study includes data from participants aged 40-90 yr (i.e., the applied age range in FRAX), who had a BMD scan. Participants were excluded if height or weight was missing (n 5 5).
Intervention	As the algorithm for FRAX is unpublished, the 10-yr risk of fracture was calculated by individual risk scoring of the Danish version of FRAX using a programed call of the FRAX Web site.
Outcomes	Incident fractures were defined as fractures occurring between the date of BMD measurement in 2007-2008 and end of follow-up (10th of August 2012) and calculated as the number of persons with a fracture during the follow-up period. Prevalent fractures were defined as fractures occurring before the date of BMD measurement. Hip fractures were validated and excluded if no corresponding surgical code of primary hip arthroplasty or osteosynthesis

Study	**Validation of FRAX and the impact of self-reported falls among elderly in a general population: the HUNT study, Norway** **Hoff 2017**
Study type	Observational study
Number of studies/ number of participants	N= 29017
Countries and Settings	third survey of the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT3), fracture registry in Nord-Trøndelag, and Norwegian Prescription Database (NorPD)
Funding	Not reported
Duration of study	1995 – 2016
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Men n.13585, mean age 64.0 (SD 9.3), 1365 (10%) have baseline fracture Women n.15432, mean age 64.4 (SD 9.7), 2779 (18%) have baseline fracture
Patient characteristics	Aged 50-90 years.
Intervention	FRAX estimates 10-year osteoporotic and hip fracture probability. The Norwegian FRAX tool was recalibrated based on Norwegian data on incidence of hip fracture and mortality, and the FRAX scores were calculated on the basis of FRAX Desktop
Outcomes	A fracture was defined when (1) the ICD code was accompanied by a medical record confirmation of hip fracture or (2) a fracture was diagnosed by X-ray. Fractures due to metastatic disease were excluded.

Study	**Assessing Risk of Osteoporotic Fractures in Primary Care: Development and Validation of the FRA-HS Algorithm** **Lapi 2017**
Study type	Cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 407771
Countries and Settings	the Health Search—IMS Health Longitudinal Patients Database (HSD), an Italian general practice database that includes patients' records of a group of over 1000 GPs homogenously distributed across Italy.
Funding	Not reported
Duration of study	1999-2012
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Mean age 60.08 (SD 12.80) Males 183308 (females 224359) Baseline fracture: 114 (1.6%)
Patient characteristics	We formed a cohort of patients aged 40 years and over during the period between January 1, 1999 and December 31, 2002. To be considered eligible, patients were required to have at least 1-year medical history in the database.
Intervention	We therefore developed and validated the FRActure Health Search (FRA-HS) score, a FRAX®-based model, for the assessment of risk of osteoporotic fractures in primary care in Italy.
Outcomes	We identifed all diagnoses coded via ICD9CM which were consistent with osteoporotic fractures occurred during follow-up. Namely, hip/femur (ICD9CM code: 820*, 821.0, 821.2), vertebral (ICD9CM code: 805*), humeral (ICD9CM code: 812*), wrist/forearm (ICD9CM code: 813*) fractures were defined as the study outcome.

Study	**Independent Clinical Validation of a Canadian FRAX Tool: Fracture Prediction and Model Calibration** **Leslie 2010**
Study type	Cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 39603
Countries and Settings	the Canadian Institute for Health Information (CIHI) collects and analyzes information on health and health care in Canada and makes this publicly available. The Hospital Morbidity Database (HMDB), a database housed at CIHI, includes administrative, clinical, and demographic information on hospital inpatient events and provides national discharge statistics from Canadian health care facilities by diagnoses and procedures.
Funding	Not reported
Duration of study	1990 – 2008
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Men (n.2873) were slightly older than women (n.36730) (mean age 68.2 (10.1) versus 65.7 (9.8), $p < .001$), and present more baseline fracture (15% vs 13.6%)
Patient characteristics	The population for this historical cohort study consisted of all women and men in the Province of Manitoba, Canada, aged 50 years or older at the time of baseline femoral neck dual energy X-ray absorptiometry (DXA) between January 1990 and March 2007. Subjects were required to have medical coverage from Manitoba Health during the observation period ending March 2008 without other exclusions.
Intervention	the FRAX estimates using BMD and clinical risk factors
Outcomes	Longitudinal health service records were assessed for the presence of hip, clinical vertebral, forearm, and humerus fracture codes

Study	**Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAXTM algorithm and Garvan nomogram** **Sandhu 2010**
Study type	Retrospective validation study
Number of studies/ number of participants	N= 200
Countries and Settings	Fracture and Bone and Calcium clinics at St. Vincent's Hospital, Sydney
Funding	Not reported
Duration of study	Not reported
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Women n.144, of which 69 with fractures, mean age 73 (SD 8), and 75 without fractures, mean age 68 (SD 8), 33 (22.9%) with baseline fracture Men n.56, of which 31 with fractures, mean age 75 (SD 10), and 25 without fractures, mean age 68 (SD 8), 5 (8.9%) baseline fracture
Patient characteristics	Patients were included if they were of Caucasian origin and aged between 60 and 90 years old.
Intervention	Using the FRAXTM and FractureRiskCalculator.com websites, we calculated the 10-year risk of fracture for each individual.
Outcomes	Fracture cases were included if they had a major osteoporotic fracture as defined in FRAX™

Study	**Identification of patients at high risk of fragility fractures in an Indian clinical setting using FRAX** **Singh 2020**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 194
Countries and Settings	IPGME&R and SSKM hospital, Kolkata.
Funding	Not reported
Duration of study	2017 – 2019
Age, gender, ethnicity	Cases 110, mean age 57.61, 30 males, 80 females, Controls 84, mean age 53.96, 20 males, 64 females,
Patient characteristics	Inclusion criteria for case group 1. Recent history of fragility fracture that was defined as that occurring spontaneously or that occurring due to fall from standing position or fall from the bed. 2. Age 40–90 years 3. Appropriate history of Clinical Risk Factors of Osteoporosis included in the FRAX tool be made available 4. Reports of all investigations that were ordered at first presentation be made available within 30 days of the date of fracture 5. Site of fracture: proximal humerus, wrist, spine, hip 6. No history of bisphosphonate, teriparatide or other anti-osteoporotic pharmacotherapy Inclusion criteria for the control group 1. No recent history of fracture 2. Age 40–90 years

	3. Appropriate history of Clinical Risk Factors of Osteoporosis included in the FRAX tool be made available 4. No history of bisphosphonate, teriparatide or other anti-osteoporotic pharmacotherapy
Intervention	The University of Sheffield has launched the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) to evaluate the future risk of osteoporotic fracture in adults.
Outcomes	Fracture cases were included if they had a major osteoporotic fracture as defined in FRAX^{TM}

Study	**The added value of trabecular bone score to FRAX® to predict major osteoporotic fractures for clinical use in Chinese older people: the Mr. OS and Ms. OS cohort study in Hong Kong** **Su 2017**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 3873
Countries and Settings	Mr. OS and Ms. OS Hong Kong study.
Funding	Not reported
Duration of study	2001 – 2009
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Men 1923, mean age 72.29 (SD 4.87), 262 (13.6%) with baseline fracture Women 1950, mean age 72.52 (SD 5.26), 403 (20.7%) with baseline fracture
Patient characteristics	At baseline, 2000 Chinese men and 2000 Chinese women 65 years old or above were recruited from local communities via advertisements distributed within housing estates and community centers for older people from August 2001 to March 2003. Stratified sampling was utilized to generate a sample with roughly one-third between the ages of 65 and 69, one-third between 70 and 74, and the final third 75 or older. To be eligible, subjects needed to dwell in the community, to be able to walk without assistance.
Intervention	The baseline assessment consisted of an interview which used a standardized, structured questionnaire. Information on clinical risk factors in FRAX® was collected.
Outcomes	Fracture cases were included if they had a major osteoporotic fracture as defined in FRAX^{TM}

Study	Sarcopenia Combined With FRAX Probabilities Improves Fracture Risk Prediction in Older Chinese Men Yu 2014
Study type	Prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N=4000
Countries and Settings	School of Public Health of the Chinese University of Hong Kong
Funding	Not reported
Duration of study	2001 – 2003
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Men n.2000, of which 1774 without fractures, mean age 72.19 (SD 4.92), and 226 with fractures, mean age 74.00 (SD 5.36), 274 (13.7%) with baseline fracture Women n.2000, of which 1661 without fractures, mean age 72.29 (SD 5.30), and 339 with fractures, mean age 74.01 (SD 5.41), 416 (20.8%) with baseline fracture
Patient characteristics	Four thousand community-dwelling Chinese men and women at least 65 years old were invited. Those who were unable to walk independently, had a history of bilateral hip replacements, were not competent to give informed consent, or had medical conditions judged by the study physicians on the likelihood that they would not survive the duration of the primary study were excluded.
Intervention	The WHO 10-year absolute risks of both major osteoporotic fracture and hip fracture (FRAX scores) were calculated by the WHO Collaborating Center for Metabolic Bone Disease, using the FRAX algorithm (Hong Kong version)
Outcomes	Incident fractures were documented based on history and X-rays during an average of 10.2 years of follow-up (2001-2013). Fracture occurrence was determined by 4 monthly telephone calls and visits to the research center at 2 yearly intervals. The diagnosis of fracture was verified by carrying out a search of the Hospital Authority electronic database, which covers over 95% of all hospital admissions in Hong Kong. This is a computer system containing all hospital

	discharge summaries and outpatient consultation episodes, including diagnosis and coding. These were further validated by a review of individual medical records.

Study	**Do we need bone mineral density to estimate osteoporotic fracture risk? A 10-year prospective multicentre validation study** **Marques 2017**
Study type	Cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 2626
Countries and Settings	Data of three different Portuguese cohorts, SAOL, IPR and EPIPorto (from centre, south and north of the country, respectively), were combined.
Funding	This study was supported by unrestricted grants from the Direção Geral da Saúde and Amgen, which had no role in the design of the study, the writing or review of the paper.
Duration of study	Not declared
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Men 683, women 1943 Mean age 58.2 (SD 10.2) Baseline fracture: 512 (19.5%)
Patient characteristics	Only persons aged >40 years and with a complete set of data on FRAX® clinical risk factors were included. There were no other exclusion criteria.
Intervention	The 10-year fracture risk estimates for hip and MOP fractures (with and without adding the variable femoral neck BMD)
Outcomes	The first new fracture during follow-up and the date on which it occurred were self-reported at the follow-up visit in all cohorts.

Study	**Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores** **Hippisley-Cox 2009**
Study type	Prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 1183663 women and 1174232 men
Countries and Settings	General practices in England and Wales.
Funding	This study was funded by David Stables (medical director of EMIS) as part of a larger study examining risks and benefits of HRT.
Duration of study	1993 – 2008
Age, gender, ethnicity	1 183 663 women and 1 174 232 men aged 30-85 in the derivation cohort.
Patient characteristics	Only persons aged >40 years and with a complete set of data on FRAX® clinical risk factors were included. There were no other exclusion criteria.
Intervention	We took the regression coefficient for each variable from the final model using multiply imputed data and used these as weights for the QFractureScores. We restricted our comparative analysis to the hip fracture outcome as this is directly comparable between both scores, whereas the FRAX fracture outcome also includes humerus fractures. We used the UK version of the score from the FRAX website to calculate the 10 year predicted risk of hip fracture
Outcomes	First (incident) diagnosis of osteoporotic fracture (vertebral, distal radius, or hip) and incident hip fracture recorded in general practice records.

Study	**Fracture risk prediction in outpatients from Krakox region using FRAX tool versus fracture risk in 11-year follow-up** **Czerwiński 2013**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 1024
Countries and Settings	Cracow Medical Centre
Funding	Not reported
Duration of study	Between 1997 and 2008
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 50 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 324 (32%)
Patient characteristics	The study involved Caucasian women aged ≥ 50 and ≤ 80 years at baseline who were residents of Malopolska region, who gave their oral consent to participate in the study and who, in the opinion of the interviewer, were capable of accurately answering the 15-minute phone questionnaire. Each patient underwent a densitometric examination of the spine and/or proximal femur at the time of the first survey. Patients with any physical or mental disorders which could influence memory and credibility of the acquired data (hearing loss, dementia or any memory impairment, aphasia that impeded communication) as well as patients who did not completely respond to questions in the second questionnaire or refused to continue answering the questions and did not wish to repeat the questionnaire were excluded from the study.
Intervention	During a patient's first visit to the Centre, trained medical staff obtained demographic and anthropometric data and medical history, including co-morbidities, family history and use of medications. A dedicated part of the questionnaire

	was devoted to fracture risk factors: occurrence of falls in the preceding one and five years, past fractures and diagnosis and treatment of osteoporosis. After an average of 11 years, a telephone survey was conducted among a randomly selected group of patients using a questionnaire corresponding to the one applied in the first survey. Special attention was paid to the occurrence of fractures It was used the FRAX tool with BMD
Outcomes	- To assess the predictive value of FRAX tool - To assess the prevalence of clinical risk factors and, in particular, of osteoporotic fractures

Study	**Assessment of Fracture Risk in A Population of Postmenopausal Italian Women: A Comparison of Two Different Tools** **Bonaccorsi 2015**
Study type	cross-sectional population-based study
Number of studies/ number of participants	N= 989
Countries and Settings	Ferrara, Italy
Funding	
Duration of study	Between 2012 and 2013
Age, gender, ethnicity	The mean age of the population (n = 989) was 63.6 years (range 50–89). Baseline fracture: 24 (2.4%)
Patient characteristics	Women of Caucasian origin aged between 50 and 90 years old. Subjects were excluded if they had been on osteoporosis treatment for more than 3 years at the time of evaluation
Intervention	The individual 10-year fracture risk was assessed by the FRAX tool for Europe-Italy (available online at the website http://www.shef.ac.uk/FRAX) considering CRFs for osteoporosis collected in the case history and the T-score for femoral neck BMD. DeFRA was also used to evaluate the individual 10-year fracture risk (website https://DeFRA-osteoporosi.it). It was possible to calculate DeFRA-risk only for the female population aged 50 years or more by inputting the lowest T-score between femoral and vertebral BMD.
Outcomes	The output is the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (clinical vertebral, hip, forearm, or proximal humerus fractures).population.

Study	**A non-invasive prevention program model for the assessment of osteoporosis in the early postmenopausal period: a pilot study on FRAX and QUS tools advantages** **Villa 2016**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 282
Countries and Settings	Italy
Funding	Not reported
Duration of study	Between 2012 and 2013
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 54 years and above Gender (n. F): Intervention group: 100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 20 (7.1%)
Patient characteristics	The study included women who were consecutively enrolled in the clinical center, who were within 10 years after menopause. Women with evidence and diagnosis of severe metabolic bone diseases were excluded, as well as women with history of cancer, severe renal impairment, or abnormal liver function.
Intervention	All the patients filled out a questionnaire to determine their FRAX index by expert personnel. Thereafter, they underwent the bone assessments first by QUS of the heel using Achilles In Sight device and then by DXA exam at the femoral neck and lumbar spine level. The personnel performing both FRAX and QUS examinations were blinded to the DXA results and vice versa. FRAX results were then compared to QUS and DXA without adding BMD. It was used the FRAX tool without BMD

Outcomes	- To analyze the performances of FRAX algorithm and quantitative ultrasound (QUS) tool in relationship to the dual-energy X-ray absorptiometry categorization to identify patients at risk of osteoporosis during menopause and to reach new thresholds for recommending the first DXA examination

Study	**Comparison of different screening tools (FRAX, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study** **Rubin 2014**
Study type	Prospective population-based study
Number of studies/ number of participants	N= 3614
Countries and Settings	Region of Southern Denmark, Danish National Patient Register (NPR), Danish National Civil Registration System (NCR)
Funding	This study was supported by INTERREG 4A (JNR 08/5177), the Region of Southern Denmark (JNR 08/8133 and JNR 11/5761) and Odense University Hospital
Duration of study	Between 2009 and 2012
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 64 years and above Gender (% F): Intervention group: 100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 156 (4.3%)
Patient characteristics	Women aged 40-90 years, stratified by decades and who returned a questionnaire were included in the analyses, with the exception of those diagnosed with and treated for osteoporosis
Intervention	Fracture risk was calculated using the different screening tools for each woman. The women were followed during 3 years, counting only the first fracture per person It was used the FRAX tool without BMD
Outcomes	- To compare the power of FRAX without bone mineral density and simpler screening tools in predicting fractures

Study	**Rationale of the Spanish FRAX model in decision-making for predicting osteoporotic fractures: an update of FRIDEX cohort of Spanish women** **Azagra 2016**
Study type	Randomized cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 1308
Countries and Settings	Spain
Funding	This study was supported in part by a research grants from: FEDER (European Union), Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Economy and Competitivity and the Institut Universitari d''investigació en Atenció Primària IDIAP Jordi Gol. Barcelona. Spain [registries n° 01133, 4464] and Cátedra UAB Novartis 2009 Scholarship
Duration of study	Between 2000 and 2010
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 40 years to 90 years Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 22.6%
Patient characteristics	Randomized sample was obtained from Caucasian women ≥ 40 and ≤ 90 years of age at the time of inclusion in the FRIDEX cohort, who understood and spoke the Spanish language, and were able to respond to the initial QRF and a 10-year follow-up TQ. None of these patients had been treated with antiosteoporotic medication (AOM) prior to the study. Some of these patients, however, may have been treated with AOM during the 10-year study period. Patients who refused informed consent to participate in the study and those without a telephone contact number or did not respond after 3 phone calls made at different times according to the procedure manual were excluded. Patients with physical or psychological difficulties that prevented their participation in the study with or whose relatives refused them permission to participate, subjects with Paget's disease or bone cancer were also excluded.

Intervention	At the beginning of the study, the partecipants underwent axial bone densitometry DXA after accepting by informed consent to answer a questionnaire on risk factors (QRF) for osteoporotic fracture and further contact. Self-reported incident fractures 10 years later were assessed using a telephone questionnaire (TQ).
Outcomes	- To update the first FRIDEX cohort analysis comparing FRAX with the bone mineral density model, and its predictive ability

Study	**Evaluation of the FRAX and Garvan Fracture Risk Calculators in Older Women** **Bolland 2011**
Study type	Randomized placebo-controlled trial
Number of studies/ number of participants	N= 1422
Countries and Settings	New Zealand
Funding	This study was funded by grants from the Health Research Council of New Zealand
Duration of study	Between 2001 and 2007
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 55 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 33.5%
Patient characteristics	The study involved women older than 55 years of age, free from major medical conditions, with normal lumbar spine bone mineral density for their age, who were not taking treatment for osteoporosis in doses > 1000 IU/day, and had serum 25(OH)D levels ≥ 25 nmol/L. Were excluded women for whom measurements of femoral neck BMD at baseline were missing, and for whom no further data were available after the baseline visit.
Intervention	All surviving study partecipants were contacted by telephone, and details of any fractures and other medical events since study completion were recorded. It was used the FRAX-New Zealand tool

Outcomes	- To assess the performance of the FRAX and Garvan fracture risk calculators

Study	**FRAX: Prediction of Major Osteoporotic Fractures in Women from the General Population: The OPUS Study** **Briot 2013**
Study type	Prospective study
Number of studies/ number of participants	N= 1748
Countries and Settings	OPUS study
Funding	The OPUS cohort was sponsored by Eli Lilly, Sanofi-Aventis, Procter and Gamble Pharmaceuticals, Hoffman-La Roche, Pfizer and Novartis
Duration of study	Between 1999 and 2001
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 55 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 742 (42.4%)
Patient characteristics	The study involved European women aged above 55 years with information on incident major osteoporotic fractures. Women were excluded if they had disorders precluding ultrasound and bone mineral density measurements, and also general and cognitive inability that precluded completing questionnaire.
Intervention	The predictive value of FRAX was analysed in the whole population and in a subgroup of 698 patients who had never been treated before or during the study. It was used the FRAX with and without BMD
Outcomes	- To analyse how well FRAX predicts the risk of major osteoporotic and vertebral fractures

Study	**Discriminative value of FRAX for fracture prediction in a cohort of Chinese postmenopausal women** **Cheung 2012**
Study type	Prospective study
Number of studies/ number of participants	N= 2266
Countries and Settings	Hong Kong Osteoporosis Study
Funding	Not reported
Duration of study	Between 1995 and 2009
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 40 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 291 (13%)
Patient characteristics	The study involved Southern Chinese postmenopausal women aged 40 or above who had their last menstrual cycle 1 year or more before baseline visit. Subjects already prescribed osteoporosis treatment were excluded
Intervention	Patients were followed up yearly by structured telephone interview for outcome of occurrence of low-trauma major osteoporotic fracture. Report of fracture was subsequently confirmed by subjects' medical records, for those patients who did not attend Hospital Authority clinics, their attending physician verified clinical outcome information. It was used the FRAX tool with and without BMD
Outcomes	- To compare the accuracy for fracture

Study	**A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better** **Ensrud 2009**
Study type	Prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 6252
Countries and Settings	United States
Funding	The Study of Osteoporotic Fractures (SOF) is supported by National Institutes of Health funding
Duration of study	Between 1986 and 1990
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 65 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 2155 (34.5%)
Patient characteristics	The study involved women aged at least 65 years old, from population-based listing in four areas of the United States. Black women were originally excluded from SOF because of their low incidence of hip fracture. In addition, women were excluded if they were unable to walk without assistance or had a history of bilateral hip replacement.
Intervention	Participants completed a questionnaire and were interviewed at the baseline examination and asked about race/ethnicity, prior history of fracture since the age of fifty years, physician diagnosis of rheumatoid arthritis, parental history of hip fracture, smoking status, alcohol intake, and use of glucocorticoids. It was used the FRAX tool with BMD
Outcomes	- To determine whether prediction with FRAX models is superior to that based on parsimonious models

Study	**Fracture risk prediction score and absolute risk of fracture** **Henry 2011**
Study type	Population-based age-stratified random sample study
Number of studies/ number of participants	N= 600
Countries and Settings	Barwon Statistical Division
Funding	This study received institutional grants from National Health and Medical Research Council, Victorian Health Promotion Foundation, and Geelong Region Medical Research Foundation
Duration of study	Between 1996 and 2006
Age, gender, ethnicity	Age [mean (range)]: 60 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100%
Patient characteristics	The study involved white women who were 60 years and older
Intervention	It was used FRAX UK, and FRAX US
Outcomes	- To report the 5- and 10-year absolute risk of fracture associated with the previously reported fracture risk (FRISK)

Study	**Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al.-Conformity between methods and their clinical utility** **Pluskiewicz 2010**
Study type	Cross-sectional study
Number of studies/ number of participants	N= 2012
Countries and Settings	Poland
Funding	Not reported
Duration of study	Between 2008 and 2009
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 55 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 728 (36.2%)
Patient characteristics	The study involved postmenopausal women aged 55 years and older
Intervention	The studied group was divided into: - two fracture risk thresholds in case of any fracture (≤20% and > 20%) - two fracture risk thresholds in case of hip fracture (≤3% and >3%) It was used FRAX tool with BMD
Outcomes	- To establish the degree of conformity between 10-year probability of osteoporotic fracture

Study	**The FRAX tool in French women: how well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort** **Sornay-Rendu 2010**
Study type	Prospective study
Number of studies/ number of participants	N= 867
Countries and Settings	Rhône District
Funding	Not reported
Duration of study	Between 1992 and 1993
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 40 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 89 (10.3%)
Patient characteristics	The study involved French women aged 40 years or more at the inclusion in the study
Intervention	Women were randomly selected from the affiliates of a large health insurance company with an annual follow-up. Women completed a questionnaire at the initial screening visit, including all clinical risk factors used in calculation if the predicted fracture probability with the FRAX tool. It was used the FRAX tool with and without BMD
Outcomes	- To compare the predicted fracture probabilities and the observed incidence of fracture in French women during a 10-year follow-up

Study	**Fracture risk prediction using FRAX: a 10-year follow-up survey of the Japanese population-based osteoporosis (JPOS) cohort study** **Tamaki 2011**
Study type	Prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 815
Countries and Settings	Japan
Funding	Financial support for the baseline survey was provided by the Japan Milk Promotion Board and the Japan Dairy Council. The follow-up surveys were supported by Grants-in-aid for Scientific Research from the Japanese Society for the Promotion of Science, a grant in 2000-2002 from the Research Society for Metabolic Bone Diseases, Japan, and a Grant-in-aid to study Milk Nutrition from the Japan Dairy Association
Duration of study	Between 1996 and 2001
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 40 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 65 (8%)
Patient characteristics	The study included women aged 40 years and older. Sixty-nine women were excluded from the analysis because of the low follow-up rate. Women who did not have femoral neck bone mineral density measurements at the baseline survey and women taking osteoporosis drugs or hormone replacement therapy at the baseline survey were excluded.
Intervention	Women were randomly selected from 5-year age groups using resident registrations in seven municipalities throughout Japan. Women from three areas of those municipalities were selected as the cohort. There was mailed a questionnaire on osteoporotic fracture events to women who did not participate in the 10-year follow-up study.

	It was used the FRAX tool with and without BMD.
Outcomes	- To evaluate the ability of the Japanese version of FRAX to predict the 10-year probability of osteoporotic fractures using follow-up data from the prospective JPOS

Study	**Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool** **Trémollieres 2010**
Study type	Prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 2651
Countries and Settings	Menopause et Os (MENOS) cohort study, Menopause Center of the Toulouse University Hospital
Funding	This work was part of the MENOS study and was supported by an institutional grant from Lilly France and Pierre Fabre Santé Laboratories
Duration of study	Between 1988 and 1991
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 45 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 145 (6.6%)
Patient characteristics	The study involved postmenopausal women 45 years and older. Women were considered postmenopausal if they had not menstruated within the last 12 months before the examination, associated with serum follicle-stimulating hormone levels above 30 IU/L and serum estradiol levels below 20 pg/mL. Women with past/current osteoporosis treatment for more than 3 months at baseline were excluded from the analyses.
Intervention	At baseline, all women answered a computer-assisted standardized questionnaire recorded by the same trained research nurse. At the follow-up visit, anthropometric measurements were taken, and all women answered the MENOS epidemiologic standardized questionnaire

Outcomes	- To identify significant and independent clinical risk factors (CRFs) for major osteoporotic fracture among peri- and early postmenopausal women - To assess the discriminatory capacity of FRAX and bone mineral density for the identification of women at high risk of fracture - To assess whether adding risk factors to either FRAX or BMD would improve discriminatory capacity

Study	**The utility of absolute risk prediction using FRAX and Garvan fracture risk calculator in daily practice** **van Geel 2014**
Study type	Prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 506
Countries and Settings	The Netherlands
Funding	Not reported
Duration of study	Between 1992 and 1994
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 60 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 134 (26.5%)
Patient characteristics	The study involved women 60 years and over who were registered in one of 10 general practice centres of whom all risk factors needed to complete both risk prediction tools were available
Intervention	A questionnaire enquired about possible risk factors related to fractures. Five years later, a questionnaire was completed by all participating women regarding fracture history over the past 5 years. All reported fractures were radiographically confirmed.
Outcomes	- To investigate the utility of FRAX and Garvan tool in daily practice

Study	**Evaluation of different screening tools for predicting femoral neck osteoporosis in rural South Indian postmenopausal women** **Cherian 2018**
Study type	Cross sectional study
Number of studies/ number of participants	N= 2108
Countries and Settings	South India
Funding	Not reported
Duration of study	Between 2014 and 2016
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 50 years and above Gender (n. F): Intervention group: 100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 126 (6%)
Patient characteristics	All ambulatory rural postmenopausal women aged 50 years and above were recruited from the Vellone district of southern India. Women with a prior diagnosis of osteoporosis, malignancy, stroke, or other conditions leading to immobilization, chronic kidney disease, and chronic liver disease were excluded. Those women on treatment with bisphosphonates and anabolic agents were also excluded
Intervention	The subjects were classified as osteoporosis, osteopenia, and normal, depending on the World Health Organization T-score of ≤-2.5, -2.5 to -1.0, and normal ≥-1, respectively. In the present study, FRAX was used without BMD

Outcomes	- To assess the diagnostic performance of 6 internationally validated tools for the diagnosis of osteoporosis at the femoral neck

Study	**Evaluation of the validity of osteoporosis and fracture risk assessment tools (IOF One Minute Test, SCORE, and FRAX) in postmenopausal Palestinian women** **Kharroubi 2017**
Study type	Cross sectional study
Number of studies/ number of participants	N= 382
Countries and Settings	West Bank region of Palestine
Funding	Not reported
Duration of study	Between 1997 and 2008
Age, gender, ethnicity	Age [mean (range)]: 45 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100%
Patient characteristics	All recruited subjects were not previously diagnosed with bone problems or suffered from bone-related health complications. None of the subjects were using any prescription drugs or food supplements (including vitamin D and calcium) that might affect their general bone status
Intervention	In this study the FRAX was calculated without BMD
Outcomes	- To evaluate the validity of the updated IOF One Minute Osteoporosis Risk Assessment Test, FRAX, SCORE as well as age alone to detect the risk of developing osteoporosis in postmenopausal Palestinian women

Study	**FRAX based intervention thresholds for management of osteoporosis in Singaporean women** **Chandran 2018**
Study type	Retrospective review
Number of studies/ number of participants	N= 1001
Countries and Settings	Singapore General Hospital
Funding	Not reported
Duration of study	Between 2014 and 2017
Age, gender, ethnicity	Age [mean (range)]: 50 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100%
Patient characteristics	Subjects were excluded from the study if they were premenopausal or had ever been treated for osteoporosis. Subjects who had incomplete baseline socio-demographic information, medical, menstrual, fracture, smoking, alcohol and medical history and laboratory data were also excluded from the final analysis as were subjects with uninterpretable DXA scans of the hip and lumbar vertebrae
Intervention	In this study were used ethnic-specific Singapore FRAX models
Outcomes	- To explore FRAX-based intervention thresholds that could potentially be considered for the management of osteoporosis in postmenopausal Singaporean women

Study	**Increased cortical porosity and reduced cortical thickness of the proximal femur are associated with nonvertebral fracture independent of Fracture Risk Assessment Tool and Garvan estimates in postmenopausal women** **Kral 2017**
Study type	Nested case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 443
Countries and Settings	Tromsø Study in Norway
Funding	The North Norwegian Health Authorities funded the study
Duration of study	Between 1994 and 1995
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 50 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 61 (14%)
Patient characteristics	The study included women that suffered at least one fracture of the hip, wrist, or proximal humerus after the age of 50 years. Those who were premenopausal, received bisphosphonates, or had hip prostheses or metal screws in the hip region were excluded from the study
Intervention	This study used the online country-specific FAX algorithm for Norway
Outcomes	- To test the hypothesis that cortical parameters are associated with fracture risk, independent of FRAX ad Garvan estimates

Study	**Selection of women aged 50-64 yr for bone density measurement** **Leslie 2013**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 18315
Countries and Settings	Manitoba, Canada
Funding	The authors declare no funding for this article
Duration of study	Between 1990 and 2007
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 50 – 64 years Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 450 (2%)
Patient characteristics	The study involved all women aged 50-64 yr with medical coverage and valid DXA measurements from the lumbar spine and hip.
Intervention	This study used FRAX without BMD as a method to select postmenopausal women younger than 65 yr for BMD measurement
Outcomes	- To inform the discussion regarding screening tool that may be helpful for selecting postmenopausal women younger than 65 yr from BMD testing under the NOF intervention criteria

Study	**Osteoporosis screening in postmenopausal women 50 to 64 years old: comparison of US preventive services task force strategy and two traditional strategies in the women's health initiative** **Crandall 2014**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 5165
Countries and Settings	40 clinical centers (Tucson and Phoenix, AZ; Pittsburgh, PA; and Birmingham, AL)
Funding	The WHI program is funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute, national Institutes of Health, US Department of Health and Human Services
Duration of study	Not reported
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 50 – 79 years Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 62 (1%)
Patient characteristics	Eligibility criteria included being aged 50-79 years at baseline, postmenopausal, and free from serious medical conditions. All WHI participants were postmenopausal, defined as at least 6 months of amenorrhea for women ≥ 55 years, and at least 12 months of amenorrhea for women aged 50 to 54 years. They were also not taking medications known to influence BMD and for whom information regarding femoral neck T-score and osteoporosis risk factors was complete
Intervention	This study used the US Preventive Services Task Force (USPSTF) FRAX without BMD
Outcomes	- The proportion of women for whom BMD testing would have been recommended according to each of the three risk-assessment strategies overall, and classified by femoral neck T-score category

	- The proportion of women with femoral neck T-score ≤-2.5 who would be identified for screening under each strategy - The sensitivity, specificity, and area under the receiver operating characteristic curve (AUC) for identifying low BMD and osteoporosis under each strategy - To calculate the AUC of the three tools for identifying of T-score ≤-2.5 at one or more of the following sites: lumbar spine, total hip, or femoral neck - To estimate the cut-off score that would identify 90% of women with femoral neck T-score ≤-2.5

Study	**Performance of FRAX and FRAX-based treatment thresholds in women aged 40 years and older: the Manitoba BMD registry** **Crandall 2019**
Study type	Registry-based cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 54459
Countries and Settings	Manitoba, Canada
Funding	None
Duration of study	Between 1987 and 2016
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 50 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 7570 (14%)
Patient characteristics	The study involved women aged 40 years and older who provided at least 5 years of follow-up
Intervention	This study used the Canadian FRAX tool with and without BMD
Outcomes	- To determine the risk gradients, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy, number needed to screen, number needed to treat, and calibration of FRAX in the prediction of hip fracture, MOF, and any clinical fragility fracture - To compare the potential implications of NOGG and NOF threshold-based treatment strategies in a large registry-based cohort of women aged ≥ 40 years

Study	**Possible FRAX-based intervention thresholds for a cohort of Chinese postmenopausal women** **Cheung 2014**
Study type	Prospective population-based study
Number of studies/ number of participants	N= 2266
Countries and Settings	Part of the Hong Kong Osteoporosis Study
Funding	Not reported
Duration of study	Between 1995 and 2009
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 40 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 291 (13%)
Patient characteristics	Subjects who had already been prescribed osteoporosis treatment were excluded. At least one year has passed between the last menstrual cycle and the baseline assessment for all subjects
Intervention	Patients were followed up yearly by structured telephone interview to assess the occurrence of MOFs of the wrist, clinical spine, hip or humerus. Reports of fractures were subsequently confirmed using the subjects' medical records, which were readily accessible using the centrally linked, computerized network of the Hong Kong Hospital Authority
Outcomes	- To determine the impact of applying different intervention thresholds to a cohort of Chinese postmenopausal women

Study	**Setting the new FRAX reference threshold without bone mineral density in Chinese postmenopausal women** **Liu 2020**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 264
Countries and Settings	Community medical centers in Changsha City, Hunan Province, China
Funding	The Natinal Nature Science Foundation of China, the Hunan Nature Science Foundation, and Bethune Charitable Foundation
Duration of study	Between 2017 and 2008
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 50 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 21 (8%)
Patient characteristics	The study included postmenopausal women aged over 50 years. The only exclusion criterion was a history of anti-osteoporotic medication
Intervention	All the participants completed the standard medical assessment questionnaires by themselves. The study used the FRAX model (modified Chinese version)
Outcomes	- To explore the Chinese-specific thresholds of FRAX without the T-score

Study	**The discriminative ability of FRAX, the WHO algorithm, to identify women with prevalent asymptomatic vertebral fractures: a cross-sectional study** **El Maghraoui 2014**
Study type	Cross- sectional study
Number of studies/ number of participants	N= 908
Countries and Settings	Cracow Medical Centre
Funding	Not reported
Duration of study	Between 2010 and 2012
Age, gender, ethnicity	Age [mean (range)]: 50 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 382 (42%)
Patient characteristics	908 consecutive women who had no previous diagnosis of osteoporosis were entered into the study. General exclusion criteria were non-Caucasian origin and diseases, drugs, and other major determinants known to affect bone metabolism. There were also excluded subjects with gastrectomy, intestinal resection, recent hyperthyroidism or hyperparathyroidism, recent severe immobilization, treatment with corticosteroids, breast cancer or aromatase inhibitors.
Intervention	Each subject completed a standardized questionnaire designed to document putative risk factors of osteoporosis. The study used FRAX with and without BMD
Outcomes	- To assess the predictive value of FRAX tool

	- To assess the prevalence of clinical risk factors and, in particular, of osteoporotic fractures

Study	**Validation of osteoporosis risk assessment tools in middle-aged Thai women** **Indhavivadhana 2016**
Study type	Retrospective study
Number of studies/ number of participants	N= 1038
Countries and Settings	Siriraj Menopause Clinic, Siriraj Hospital, a tertiary-care hospital of Mahidol University, Thailand
Funding	Nil
Duration of study	Between 1997 and 2006
Age, gender, ethnicity	Age [mean (range)]: 40 - 60 years Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100%
Patient characteristics	The study involved women in perimenopause, natural postmenopause, surgical menopause, and premature menopause
Intervention	The patients were classified as having osteoporosis, osteopenia, or normal. The study used FRAX without BMD
Outcomes	- To validate osteoporosis risk assessments tools in middle-aged Thai women

Study	**Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women** **Tebé CordomÍ 2013**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 1231
Countries and Settings	CETIR database (CDB)
Funding	This study was funded by the Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud in collaboration with the Instituto Carlos III and the Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
Duration of study	Between 1992 and 2008
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (range)]: 40-90 years Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100% Baseline fracture: 185 (15%)
Patient characteristics	The study involved women aged 40-90 years with a first visit or a bone densitometry
Intervention	An interview-led questionnaire was administered by trained technicians at first visits and subsequent follow-ups.
Outcomes	- To assess the predictive ability of the Spanish FRAX for major osteoporotic fracture in women with basal BMD measurements and 10-yr follow-up

Study	**Fracture Risk Assessment With FRAX Using Real-World Data in a Population Based Cohort From Israel** **Goldshtein 2017**
Study type	Population-based cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 141,320 women
Countries and Settings	Maccabi Healthcare Services (MHS), a large Israeli government-funded health maintenance organization (HMO)
Funding	Not reported
Duration of study	Recruitment: 2004 – 2006 + follow-up
Age, gender, ethnicity	Without major osteoporotic fractures (MOF) n. 122280, mean age 58.0 (53.0 – 66.0) With MOF n. 19040, mean age 65.0 (57.0 – 74.0)
Patient characteristics	A total of 141,320 female MHS members were eligible (denoted the “total population”), out of which 16,578 patients had an electronically available BMD test performed before June 2006
Intervention	Data on diagnosis codes, medication dispensations, and demographic factors were extracted from the EMRs to populate the clinical risk factors used in FRAX.
Outcomes	The 2 endpoint events were incident hip (femoral neck) fracture and incident major osteoporotic fracture (MOF) during the 10-year follow up period, including fractures of the femoral neck, clinical spine, forearm, and proximal humerus, in accordance with FRAX definitions

Study	**The utility of dual-energy X-ray absorptiometry, calcaneal quantitative ultrasound, and fracture risk indices (FRAX® and Osteoporosis Risk Assessment Instrument) for the identification of women with distal forearm or hip fractures: A pilot study** **Esmaeilzadeh 2016**
Study type	Case-control study.
Number of studies/ number of participants	N= 60
Countries and Settings	Orthopedics Clinics
Funding	Not reported
Duration of study	Not reported
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age: Forearm fractures: 62.65 ± 9.86, Controls: 62.30 ± 9.73 Baseline fracture: 3 (5%)
Patient characteristics	The patients were selected among those referred to our "bone assessment laboratory". The inclusion criteria were the lack of previous bone mineral density measurement and having not received any antiosteoporotic drug treatment.
Intervention	FRAX® integrates 10 clinical risk factors and computes the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (MOF) as well as the 10-year probability of HF alone
Outcomes	major osteoporotic fracture (MOF) (clinical spine, forearm, humerus, or hip fractures) or hip fractures alone

Study	**Clinical risk factors for osteoporosis in Ireland and the UK: a comparison of FRAX and QFractureScores** **Cummins 2011**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 246
Countries and Settings	UK, Ireland
Funding	This study was supported by the Enterprise Ireland Innovation Partnership grant board
Duration of study	Between 1992 and 1994
Age, gender, ethnicity	Age [mean (range)]: 50-85 years Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100%
Patient characteristics	The study involved Caucasian women aged 50-85 years who were at least postmenopausal. Participants included subjects who had recently suffered a fracture as well as individual who had never suffered a fracture. Subjects who were receiving treatment for osteoporosis, those on corticosteroids, and those with a secondary cause of osteoporosis such as malabsorption, chronic liver disease, renal failure, and malignant disease were excluded
Intervention	FRAX scores were calculated manually from the FRAX Web site, with double data entry in 10% of subjects. The UK version of FRAX was used for all subjects as an Irish version of FRAX is not currently available. The 10-year probabilities of major osteoporotic and hip fracture with and without BMD were recorded for FRAX.
Outcomes	- To compare the performance of FRAX and QFracture algorithms in identifying patients who suffered fractures

Study	**Predicting fractures in an international cohort using risk factor algorithms, without bone mineral density** **Sambrook 2011**
Study type	Prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 19586
Countries and Settings	GLOW study
Funding	Financial support for the GLOW study is provided by Warner Chilcott Company, LLC and Sanofi-aventis to the Center for Outcomes Research, university of Massachusetts medical School
Duration of study	Between 2008 and 2010
Age, gender, ethnicity	Age [mean (range)]: 60 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100%
Patient characteristics	The study involved women aged 55 years and older who had been attended by their physician in the past 24 months. Patients were excluded if they were unable to complete the study survey due to cognitive impairment, language barriers, institutionalization, or illness.
Intervention	A Baseline questionnaires, along with invitations to participate in the study signed by the local principal investigator, were mailed to all potential subjects. non-respondents were followed up with sequential postcard reminders, second questionnaires, and telephone interviews. Questionnaires were mailed at 1 and 2 years to determine incident fractures.
Outcomes	- To investigate the utility of FRAX and Garvan tool in daily practice

Study	**Comparison of three tools for predicting primary osteoporosis in an elderly male population in Beijing: a cross-sectional study** **Zhang 2018**
Study type	Cross-sectional study
Number of studies/ number of participants	N= 1349
Countries and Settings	Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University.
Funding	Not reported
Duration of study	2014 -
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Mean age 65.2 ± 8.68 (Range 50-90) Ethnicity: Chinese Baseline fracture: 115 (8.5%)
Patient characteristics	Chinese men aged 50 years consecutively recruited from three community health service centers (Fangzhuang, Tuanjiehu, and Wangzuo) from January 2014 to October 2015.
Intervention	three clinical tools, the Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA), Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) without bone mineral density (BMD), and body mass index (BMI), for predicting primary osteoporosis (OP) were compared.
Outcomes	Primary osteoporosis according to the WHO at lumbar spine, worst hip, femoral neck, and total hip site.

Study	**FRAX calculator and Garvan nomogram in male osteoporotic population** **Pluskiewicz 2014**
Study type	Cross-sectional study.
Number of studies/ number of participants	N= 801
Countries and Settings	Poland
Funding	Not reported
Duration of study	Recruitment: 2009 – 2010. Follow.up not reported
Age, gender, ethnicity	mean age 70.8 ± 9.31 ethnicity: polish baseline fracture: 218 (27.2%)
Patient characteristics	The studied group included 801 men evaluated at four osteoporotic outpatient clinics in four different centers.
Intervention	The 10-year fracture prediction was established, using the FRAX calculator and Garvan nomogram.
Outcomes	‘‘major fractures", in general confined to hip, humerus, spine and wrist fro FRAX, and ‘‘all fractures’’ for Garvan, whose category is much broader and includes more fracture sites.

Study	**Validation of three tools for identifying painful new osteoporotic vertebral fractures in older Chinese men: bone mineral density, Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians, and fracture risk assessment tool** **Lin 2016**
Study type	Cross-sectional study.
Number of studies/ number of participants	N= 496
Countries and Settings	Osteoporosis Clinic at Beijing Friendship Hospital
Funding	Not reported
Duration of study	2013-2015
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age, gender, ethnicity: Not reported Baseline fracture: 120 (24.2%)
Patient characteristics	Men aged 50 years were apportioned to a group for men with fractures who had undergone percutaneous vertebroplasty (n=111), or a control group of healthy men (n=385).
Intervention	Three tools for predicting painful new osteoporotic vertebral fractures (PNOVFs) in older Chinese men: bone mineral density (BMD), the Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA), and the World Health Organization fracture risk assessment tool (FRAX) (without BMD).
Outcomes	Diagnosis of osteoporosis was determined by a BMD T-score of #2.5 standard deviations below the average for a young adult at peak bone density at the femoral neck, total hip, or L1–L4.

Study	**Fracture risk assessment in postmenopausal women with diabetes: comparison between DeFRA and FRAX tools** **Bonaccorsi 2017**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 237
Countries and Settings	Osteoporosis Centre of University of Ferrara Italy
Funding	Not reported
Duration of study	2015
Age, gender, ethnicity	Age [mean (range)]: 50 years and above Gender (n. F): Intervention group:100%; Placebo group: 100%
Patient characteristics	The study involved women in postmenopausal status according to Straw classification; age between 40 and 90 years, body mass index < 37kg/m^2 which is the upper limit for TBS calculation; preserved renal function. The a priori exclusion criteria were: treatment with drugs that may interfere with mineral and bone metabolism for the last 2 years; relevant comorbidities
Intervention	Risk fracture was assessed using the FRAX tool for Europe-Italy, and included those CRFs for osteoporosis as collected in the patient's interview together with femoral neck T-score. In order to assess the 10-year fracture risk probability with the DeFRA tool, the lowest T-score between proximal femur and lumbar spine was used together with several CRFs.
Outcomes	- To compare the performance of Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) with that of Derived FRAX (DeFRA) in estimating fracture risk in a cohort of type-2 diabetes mellitus postmenopausal women

	- - To investigate the clinical and morphometric vertebral fractures and self-reported history of non-vertebral FFs, namely hip, humerus, and radius

Study	Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort González-Macías 2012
Study type	A preopective cohort study, by a nonrandomized sampling
Number of studies/ number of participants	N=5201
Countries and Settings	58 primary care centers of the National Health Service (NHS) throughout Spain
Funding	This study was supported by an unrestrictive research grant from the Medical Research Department, Eli Lilly and Company. Madrid. Spain.
Duration of study	Patient recruited between March 2000 and June 2001; Duration of the study: 3 years
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (SD)]: 52.3 (5.3) Gender (% F): 100% Ethnicity (% Caucasian): 100% Baseline fracture: 20.2%
Patient characteristics	The study comprised a total of 5201 **Caucasian women** aged 65 or older, recruited in 58 primary care centers of the National Health Service (NHS) throughout Spain between March 2000 and June 2001, regardless of the reason for consultation. Given the characteristics of the medical care provided by the Spanish NHS, the ECOSAP Study cohort is considered representative of the general population of Spanish women of that age group. Only low-energy trauma fractures, defined as secondary to minor trauma or a fall from the standing position to floor level, were analyzed. Pathological fractures were excluded, as were those caused by severe trauma (traffic accidents, impact of moving objects, falling from greater than standing height) and fractures of the skull, face, metacarpals and phalanges.

Intervention	The individual 10-year absolute risks of hip and MOF were calculated with the FRAX® algorithms for Spain without the inclusion of the bone mineral density (BMD) measurements. Calibration was evaluated by comparing the three-year estimated (E) fractures predicted with FRAX® with the number of observed (O) fractures, and their discriminative ability for the probability of new fractures with the area under the receiving operating characteristic (ROC) curves.
Outcomes	The 10-year fracture probabilities calculated with the FRAX® tool were annualized to extrapolate the 3-year fracture probabilities, assuming a linear fracture risk over time. The ability of the FRAX algorithms to discriminate those women who will develop a fracture and those who will not, was measured as the areas under the receiver operating characteristic (ROC) curves (AUC).

Study	**The Fracture and Immobilization Score (FRISC) for risk assessment of osteoporotic fracture and immobilization in postmenopausal women—A joint analysis of the Nagano, Miyama, and Taiji Cohorts** **Tanaka 2010**
Study type	A community-based cohort study
Number of studies/ number of participants	The Nagano Cohort N=1787, The Miyama and Taiji Cohorts (N=400)
Countries and Settings	The authors used two independent datasets in the current analysis; a developmental dataset from the Nagano Cohort and a validation dataset from the Miyama and Taiji Cohorts.
Funding	The Miyama Cohort was set up in 1988 as subsets of nationwide community-based cohort studies sponsored by the Ministry of Education or Ministry of Health and Welfare
Duration of study	Median follow-up of 5.3 years
Age, gender, ethnicity, baseline fracture	Age [mean (SD)]: The Nagano Cohort: 63.4 (11.1), The Miyama and Taiji Cohorts: 59.5 (11.3) Gender (% F): 100% Ethnicity (% Japanese): 100% Baseline fracture: The Nagano Cohort: 403 (22.6%), The Miyama and Taiji Cohorts: 49 (25%)
Patient characteristics	- The Nagano Cohort recruited and followed up postmenopausal women who were receiving medical care as outpatients or visitors at a medical institute in Nagano Prefecture, Japan since April 1993. A total of 1787 participants were included in the developmental dataset; exclusion criteria were (i) metabolic bone disease and (ii) secondary osteoporosis (e.g. hyperparathyroidism, hyperthyroidism other than patients on T4 replacement and with euthyroid for more than one year, chronic renal failure or osteomalacia). - The Miyama Cohort was set up in 1988 as subsets of nationwide community-based cohort studies sponsored by the Ministry of Education or Ministry of Health and Welfare. A total of 1453 inhabitants aged 40–79 years in

	Miyama Village were listed from the resident registration in December 1988. Then, 200 men and 200 women were recruited and followed up between 1990 and 2000. - The Taiji Cohort is a community-based cohort study in Taiji Town, Wakayama Prefecture, Japan [25–27]. From a list of 2261 inhabitants aged 40–79 years obtained from the resident registration in June 1992, 50 men and 50 women in each decade age group between 40 and 79 years (a total of 400 participants) were recruited randomly and followed up between 1993 and 2003.
Intervention	The following variables were initially identified from the literature as the traditional risk factors for osteoporotic fracture: covariates included in the FRAX other than femoral neck BMD (age, height, weight, prior fracture, parental history of fracture, current smoking status, use of steroids, rheumatoid arthritis, alcohol intake), lumbar BMD, presence of back pain, presence of any pain, and drug treatment for osteoporosis
Outcomes	Endpoints included the annual incidence of major osteoporotic fracture and immobilization. The authors assessed the predictive accuracy of the FRISC in terms of calibration and discrimination using occurrence of MOF within a 10-year period, which was treated as a binary event, in the validation dataset. Calibration, namely how closely the prediction reflects actual events, was assessed using ratio of observed and predicted events and the Hosmer–Lemehshow test. Discrimination, the ability to distinguish between those who experience the event and those who do not, was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves and Harrell's C statistic.

Tabella con motivi di esclusione

1	Su Y, Lai FTT, Yip BHK, Leung JCS, Kwok TCY. Cost-effectiveness of osteoporosis screening strategies for hip fracture prevention in older Chinese people: a decision tree modeling study in the Mr. OS and Ms. OS cohort in Hong Kong. Osteoporos Int. 2018 Aug;29(8):1793-1805. doi: 10.1007/s00198-018-4543-4. Epub 2018 May 17. PMID: 29774400.	OUT OF SCOPE
2	Muñoz-Torres, Manuel, et al. "Usefulness of trabecular bone score (TBS) to identify bone fragility in patients with primary hyperparathyroidism." Journal of Clinical Densitometry 22.2 (2019): 162-170.	WRONG OUTCOME
3	Gómez-Islas, Valeria E., et al. "Evaluation of bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry as a fracture prediction tool in women with chronic kidney disease." Bone Reports 13 (2020): 100298.	OUT OF SCOPE
4	Gómez-Islas, Valeria E., et al. "Evaluation of bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry as a fracture prediction tool in women with chronic kidney disease." Bone Reports 13 (2020): 100298.	WRONG INTERVENTION
5	Polovina S, Micić D, Miljić D, Milić N, Micić D, Popović V. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX score) in subclinical hyperthyroidism. Vojnosanit Pregl. 2015 Jun;72(6):510-6. doi: 10.2298/vsp1506510p. PMID: 26226723.	WRONG OUTCOME
6	Martin-Sanchez, Mario, et al. "Cost-Effectiveness of the Screening for the Primary Prevention of Fragility Hip Fracture in Spain Using FRAX®." Calcified tissue international 105.3 (2019): 263-270.	OUT OF SCOPE
7	Chen, Sy-Jou, et al. "Comparisons of different screening tools for identifying fracture/osteoporosis risk among community-dwelling older people." Medicine 95.20 (2016).	OUT OF SCOPE
8	Vogrig, E., et al. "Identification of patients with high osteoporosis risk: analysis of FRAX and phalangeal ultrasonography in a female population in North-East Italy." Minerva ginecologica 66.5 (2014): 447-453.	ABSTRACT
9	Yu, Ruby, Jason Leung, and Jean Woo. "Sarcopenia combined with FRAX probabilities improves fracture risk prediction in older Chinese men." Journal of the American Medical Directors Association 15.12 (2014): 918-923.	WRONG OUTCOME
10	Karjalainen, J. P., et al. "Multi-site bone ultrasound measurements in elderly women with and without previous hip fractures." Osteoporosis international 23.4 (2012): 1287-1295.	WRONG INTERVENTION
11	Penoni, D. C., et al. "Effects of bone fragility and antiresorptive drugs on periodontal disease and tooth loss: a longitudinal study." JDR Clinical & Translational Research 3.4 (2018): 378-387.	OUT OF SCOPE
12	Wu, P-C., and D-H. Liu. "VALIDATION OF OSTEOPOROSIS SIMPLE TOOL TO IDENTIFY PRIMARY OSTEOPOROSIS IN TAIWAN MEN." OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL. Vol. 28. 236 GRAYS INN RD, 6TH FLOOR, LONDON WC1X 8HL, ENGLAND: SPRINGER LONDON LTD, 2017.	ABSTRACT

13	Chen, Yong, et al. "Identifying patients with osteoporosis or at risk for osteoporotic fractures." The American journal of managed care 18.2 (2012): e61.	WRONG INTERVENTION
14	Leslie, William D., Lisa M. Lix, and Neil Binkley. "Osteoporosis treatment considerations based upon fracture history, fracture risk assessment, vertebral fracture assessment, and bone density in Canada." Archives of Osteoporosis 15.1 (2020): 1-7.	WRONG OUTCOME
15	Leslie, W. D., et al. "Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: the Manitoba Bone Density Program." Bone 67 (2014): 10-14.	WRONG OUTCOME
16	Boutroy, S., et al. "CORTICAL AND TRABECULAR DETERIORATION IDENTIFY WOMEN AT IMMINENT RISK FOR FRACTURE: THE PROSPECTIVE OFELY STUDY." OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL. Vol. 27. 236 GRAYS INN RD, 6TH FLOOR, LONDON WC1X 8HL, ENGLAND: SPRINGER LONDON LTD, 2016.	ABSTRACT
17	The predictors of fragility fracture in patients with rheumatoid arthritis: An observational study	ABSTRACT
18	Su, Fu-Mei, et al. "Development and validation of an osteoporosis self-assessment tool for Taiwan (OSTAi) postmenopausal women-a sub-study of the Taiwan OsteoPorosis Survey (TOPS)." PloS one 10.6 (2015): e0130716.	WRONG INTERVENTION
19	Jiang, Xuezhi, et al. "Osteoporosis screening in postmenopausal women aged 50–64 years: BMI alone compared with current screening tools." Maturitas 83 (2016): 59-64.	WRONG OUTCOME
20	Zwart, Marta, et al. "Measuring health-related quality of life in men with osteoporosis or osteoporotic fracture." BMC Public Health 11.1 (2011): 1-8.	STUDY DESIGN
21	Fracture risk tool reduces need for DEXA scanning in cirrhosis patients	ABSTRACT
22	Osteoporosis screening in women aged 50-64 years: BMI alone compared to current screening modalities?	ABSTRACT
23	LaFleur, Joanne, et al. "Comparing fracture absolute risk assessment (FARA) tools: an osteoporosis clinical informatics tool to improve identification and care of men at high risk of first fracture." Annals of Pharmacotherapy 49.5 (2015): 506-514.	WRONG INTERVENTION
24	Does lower bone mineral density in a single hip predict fracture better than average bone mineral density across both hips?	ABSTRACT
25	Clinical screening tools to identify men with low bone mass: A systematic review	ABSTRACT
26	Fracture risk in a sample of Tunisian women using FRAX tool	ABSTRACT

27	Cortical porosity of the proximal femur identifies women with nonvertebral fragility fractures	ABSTRACT
28	Combining Bindex® and Frax® in treatment decision pathway for osteoporosis	ABSTRACT
29	Informative value of different frax models for estimation of osteoporotic fracture risk in Ukrainian women	ABSTRACT
30	Analysis of fracture risk assessment score (FRAX) correlation with bone mineral density (BMD) in males and post-menopausal females	ABSTRACT
31	Comparison of fracture probabilities with and without BMD input: Analysis based on Sri Lankan FRAX model	ABSTRACT
32	Role of digital X-ray ragrammetry in assessment of structural-functional state of bone in postmenopausal women	ABSTRACT
33	The lancaster osteoporosis predictora novel tool to identify individuals with osteoporosis	ABSTRACT
34	Fracture risk prediction using clinical risk factors in comparison to BMD measurements of the calcaneus and other skeletal areas in Austrian males and females	ABSTRACT
35	Kanis, John A., et al. "Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis." Journal of Bone and Mineral Research 30.10 (2015): 1747-1753.	WRONG OUTCOME
36	Accuracy of application of who fracture risk assessment (FRAX™) for prediction hio fracture in Khon Kaen hospital Thailand	ABSTRACT
37	Can the fracture risk assessment model (FRAX) be used to assess osteoporosis among postmenopausal women in Malaysia?	ABSTRACT
38	Combination of digital X-ray radiogrammetry and FRAX® in evaluation of structural-functional state of bone in postmenopausalwomen	ABSTRACT
39	Combining measurement of cortical porosity at the proximal femur with FRAX improves the sensitivity and maintains high specificity for fracture	ABSTRACT
40	Does FRAX= Fit well to the actual incidence of osteoporotic fractures in Spanish women? Preliminary analysis of the fridex cohort	ABSTRACT

41	Assessing a fracture risk calculator as a screening tool for women at risk for sarcopenia	ABSTRACT
42	Accuracy of the osteoporosis self assessment tool for asians (osta) and the fracture risk assessment tool-frax® to identify densitometric defined osteoporosis: A discriminatory value analysis in singaporean chinese women	ABSTRACT
43	Automatic evaluation of routine computed tomography scans for prediction of osteoporotic fractures	ABSTRACT
44	Comparing treatment indication by frax and bmd alone in rheumatic patients on long-term glucocorticoid in hong kong	ABSTRACT
45	Deterioration of bone microstructure identifies women at imminent risk of fragility fractures	ABSTRACT
46	Diagnostic accuracy of FRAX and diagnostic performance of FRAX thresholds to identify patients with fractures as eligible for antiosteoporotic treatment among patients with and without type 2 diabetes mellitus	ABSTRACT
47	Do additional clinical risk factors improve the performance of fracture risk assessment tool (frax) among postmenopausal women? findings from the women's health initiative study	ABSTRACT
48	Effects ofantiresorptive osteoporosis therapy on spine BMD and trabecular bone score (TBS) in postmenopausal women	ABSTRACT
49	Efficiency of the combining use of Osteoporosis Screening Tool (OST) and FRAX in screening women with low bone mass	ABSTRACT
50	Encore presentation a comparison of the male osteoporosis risk estimation score (MORES) and the FRAX® to identify men at risk for osteoporosis: Did the USPSTF get it right?	ABSTRACT
51	Examining the predictive power of the FRAX score: Findings from the irish longitudinal study on ageing	ABSTRACT
52	Fracture prediction using a genetic markers algorithm compared to FRAX in three European cohorts	ABSTRACT
53	Fracture prediction with modified FRAX in Older HIV+ and HIV- Men	ABSTRACT
54	FRAX-based intervention threshold for therapeutic decision in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis	ABSTRACT

55	FRAX in combination with lumbar spine trabecular bone score (TBS) better discriminates vertebral fracture than BMD, TBS or FRAX alone: The osteolaus study	ABSTRACT
56	FRAX: Intervention threshold inasiavsthe west	ABSTRACT
57	FRAX without BMD as a screening tool for osteoporosis	ABSTRACT
58	How well do the frax (AUS) and garvan calculators predict fractures from the Geelong Osteoporosis Study (GOS)	ABSTRACT
59	Is hip fracture risk assessment index (HFRAI), an electronic medical database derived tool, comparable to the world health organization fracture assessment tool (FRAX)?	ABSTRACT
60	Is the ability of FRAX to predict fractures comparable in obese and non-obese postmenopausal women?	ABSTRACT
61	Ineffective fracture prevention by bisphosphonate in patients undergoing high dose glucocorticoid therapy with a FRAX ten year probability greater than 5.8%	ABSTRACT
62	Modified “osteoporosis questionnaire” of FRAX is sufficient tool for screening of osteoporosis patients	ABSTRACT
63	Osteoporosis screening and risk of fracture prediction tools in the ecuadorian population	ABSTRACT
64	“osteoporosis questionnaire” constituted of age and 6 clinical risk factors of FRAX is useful as a screening item for osteoporosis patients	ABSTRACT
65	Performance of different FRAX®-derived populations in the discrimination of prevalent osteoporotic fractures in Moroccan postmenopausal women	ABSTRACT
66	Power comparison of different screening tools (frax without BMD, OST, ORAI, orisis, score and age alone) to identify women with increased risk of fracture. Are complex tools better	ABSTRACT
67	Prediction of fragility fracture with the FRAX tool in postmenopausal woman in Thailand	ABSTRACT
68	The sensitivity/specificityanalysis among recommendations for bone mineral density measurement in Taiwan postmenopausal woman	ABSTRACT

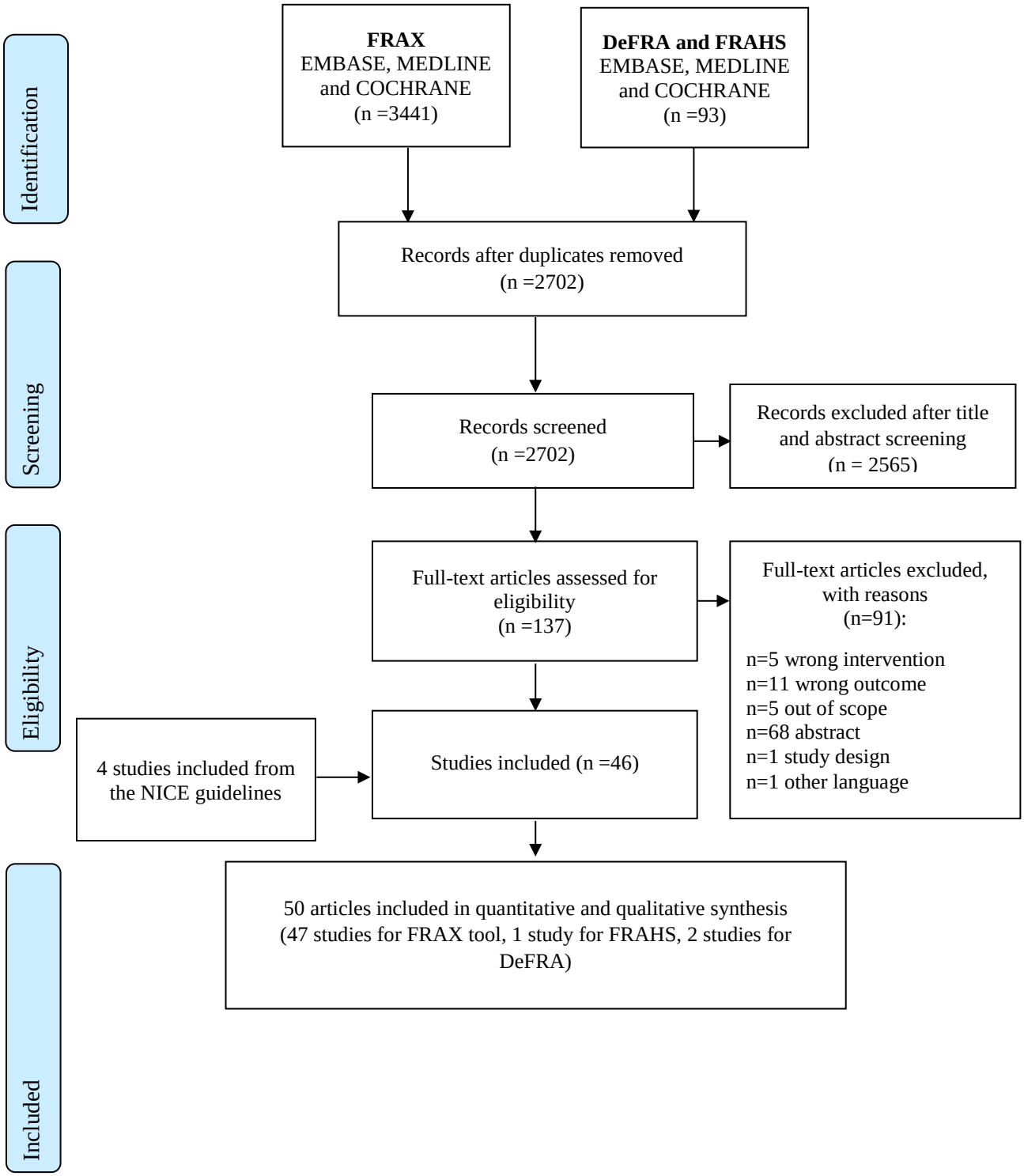
69	The discriminatory capacity of clinical risk factors and BMD measurements at different skeletal sites for detect-ing patients with vertebral fractures	ABSTRACT
70	The effectiveness of FRAX for osteoporosis in postmenopausal women in Beijing	ABSTRACT
71	The fridex model: High-risk patients based on frax cut-off points from a cohort of spanish women followed for 10 years	ABSTRACT
72	The fridex model: Thresholds of frax to determine high-risk patients according to the actual data of fracture at 10 years from a cohort of spanish women	ABSTRACT
73	The role of previous falls in major osteoporotic fracture prediction in conjunction with FRAX in older Chinese men and women: the Mr. OS and Ms. OS cohort study in Hong Kong.	ABSTRACT
74	Usefulness of “osteoporosis questionnaire” derived from frax as a screening item for osteoporosis patients	ABSTRACT
75	USPSTF osteoporosis screening strategy: Confirming its predictive ability may prove challenging?	ABSTRACT
76	Utility and pitfalls of the FRAX® tool results in Brazilian elderly population	ABSTRACT
77	Validation of an male modified osteoporosis simple tool for taiwan (mostai) to identify primary osteoporosis in taiwan men	ABSTRACT
78	Validation of an osteoporosis simple tool for Taiwan (OSTAi) to identify primary osteoporosis in Taiwan postmenopausal women	ABSTRACT
79	Validation of fracture risk assesment tool using real-world data	ABSTRACT
80	Validation of the frax and the garvan nomogram for predicting of ten-year fracture occuring in men	ABSTRACT
81	Why are additional women with fracture identified by measurement of cortical porosity than identified by FRAX?	ABSTRACT
82	Chandran, Manju, et al. "Comparison of the Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians and the fracture risk assessment tool-FRAX to identify densitometric defined osteoporosis: A discriminatory value analysis in a multi-ethnic female population in Southeast Asia." Osteoporosis and Sarcopenia 6.2 (2020): 53-58.	WRONG OUTCOME

83	Cass, Alvah R., et al. "Comparison of the male osteoporosis risk estimation score (MORES) with FRAX in identifying men at risk for osteoporosis." The Annals of Family Medicine 14.4 (2016): 365-369.	WRONG OUTCOME
84	Cass, Alvah R., et al. "Comparison of the male osteoporosis risk estimation score (MORES) with FRAX in identifying men at risk for osteoporosis." The Annals of Family Medicine 14.4 (2016): 365-369.	WRONG OUTCOME
85	Bansal, S., et al. "US Preventative Services Task Force FRAX threshold has a low sensitivity to detect osteoporosis in women ages 50–64 years." Osteoporosis International 26.4 (2015): 1429-1433.	WRONG OUTCOME
86	Novel density index method for osteoporosis diagnostics at primary healthcare	ABSTRACT
87	FRAX score can be used to avoid superfluous DXA scans for detecting osteoporosis in adult coeliac disease	ABSTRACT
88	Popov, A. A., M. V. Strunina, and M. V. Telyushchenko. "ABSOLUTE FRACTURE RISK ASSESSMENT IN OUTPATIENTS WITH DISTAL RADIUS OSTEOPOROSIS." Osteoporosis and Bone Diseases 15.3 (2012): 3-6.	NOT IN ENGLISH
89	The FRAX algorithm is of limited utility in predicting osteoporosis in coeliac disease	ABSTRACT
90	Fracture risk assessment score has poor correlation with BMD in males and exhibits significant racial differences	ABSTRACT
91	Frax without BMD has low predictive value of low BMD in older people	ABSTRACT

Appendice C. Evidence synthesis Results

SELEZIONE DEGLI STUDI

Figure 1. Flow Chart of study selection



La valutazione del rischio e dell'appropriatezza terapeutica dovrebbe essere effettuata attraverso un adeguato strumento, quale un algoritmo ampiamente validato in letteratura, o il FRAX, oppure un algoritmo da esso derivato, quale il DeFRA.

È stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 14 settembre 2011, per l'aggiornamento del medesimo Quesito Clinico elaborato dalla LG NICE che interessava lo strumento FRAX, al 7 dicembre 2020, da cui sono stati individuati 3441 records. La ricerca è stata realizzata impiegando le stesse banche dati, all'8 dicembre 2020, per i tool di predizione DeFRA e FRA-HS, da cui sono emersi 93 studi.

Sono stati selezionati 50 studi osservazionali che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto: 47 articoli per il FRAX, 2 studi per il DeFRA, 1 studio per il FRA-HS.

Gli studi individuati permettono di valutare le seguenti caratteristiche operative.

Discriminazione, Calibrazione

La discriminazione permette di distinguere tra pazienti ad alto rischio o basso rischio. Per misurare la discriminazione si considera la sensibilità rispetto a 1-specificità. Si otterrà la curva delle caratteristiche operative (ROC), in grado di rappresentare graficamente le caratteristiche operative del test in funzione della soglia discriminante. La capacità discriminatoria sarà così tanto peggiore quanto più l'area sottesa alla curva ROC si avvicina a 0.5.

La calibrazione compara il rischio "previsto" rispetto al rischio "osservato" di frattura in una popolazione di fratturati e non. Di seguito i risultati dei modelli di calibrazione per gli strumenti in esame.

FRAX

Dagan 2017

"The observed-to-predicted ratios by 10ths of risk and sex were also more consistent for FRAX compared with QFracture and Garvan, which presented declining ratios as risk increased. The calibration plot, presented the observed and predicted rates for each 10th of risk, along with a parametric calibration curves, calibration slopes, and calibration-in-the-large values."

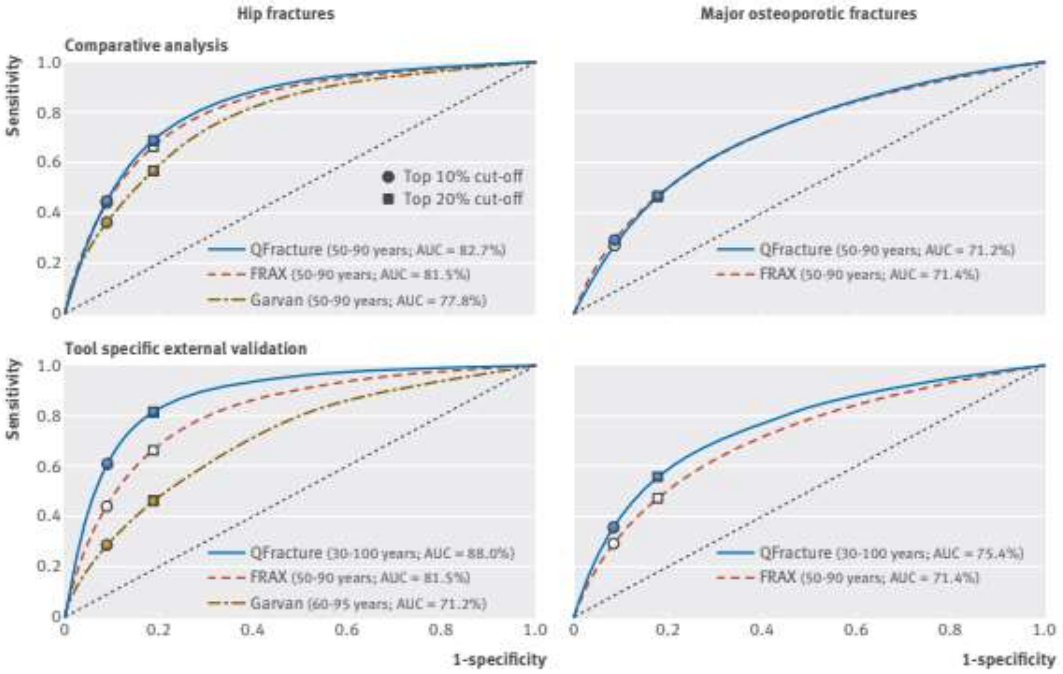


Fig 2 | Receiver operating curves of QFracture, FRAX, and Garvan predictive tools for hip and major osteoporotic fractures during five years of follow-up in comparative and tool specific external validation analyses

González-Macías 2012

"The 10-year fracture probabilities calculated with the FRAX® tool were annualized to extrapolate the 3-year fracture probabilities, assuming a linear fracture risk over time. This approach allowed the calibration of the model based on the ratio of the "estimated" (E) versus the "observed" (O) probabilities of fracture during the 3-year follow-up of the ECOSAP cohort. The differences between the E and the O cases follow a $\chi 2$ distribution. The D'Agostino-Na version of the Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test was used to calculate a Chi square value. Calibration $\chi 2$ value (difference between the estimated and observed cases) reached statistical significance for both fracture categories ($p<0.001$), indicating that the Spanish FRAX® algorithms have a limited predictive ability.

During the 3-year follow-up period, 50 women in the ECOSAP Study sustained an incident hip fracture, while the number estimated by FRAX® was 55 (E/O= 1.10). On the other hand, 201 women presented major osteoporotic fractures – hip, forearm or humerus – the FRAX® estimation figure being 132 (E/O= 0.66). It should be noted that the fragility fractures collected in ECOSAP did not include clinical vertebral fractures, while the 132 fractures estimated by FRAX did include this type of fractures. Therefore, had clinical fractures been recorded in the ECOSAP cohort, the E/O ratio for major osteoporotic fractures would have been even lower. "

Hoff 2017

"To assess how closely predicted outcomes agree with actual outcomes (calibration) [30], we compared the number of estimated and observed fractures. Because we do not have a 10-year follow-up, we present observed fractures for 5.2 years and predicted fractures for 10 years. Ratios of observed fractures adjusted to 10 years and predicted counts were calculated to aid comparisons.

The ratio between predicted and adjusted observed number of hip fractures varied from 0.71 to 1.34 in women and from 0.77 to 2.14 among men."

Goldshtein 2018

"Calibration measures the agreement between the predicted fracture probabilities and the actual observed proportion of patients who sustained a fracture. FRAX calibration was assessed by 2 approaches: 1) the Hosmer-Lemeshow goodness of-fit test comparing observed and expected outcomes over 10 risk deciles and 2) the ratio between observed and expected fracture proportions. A significant Hosmer-Lemeshow test (χ 2 statistic) indicates lack of fit (the predicted values do not tend to match the predicted frequency when split by risk deciles).

Table 3. Discrimination and Calibration of the FRAX Score (Calculated Without Inclusion of Bone Mineral Density Data) in the Prediction of Major Osteoporotic and Hip Fractures, Maccabi Healthcare Services (n = 141,320), Israel, 2004

Participant Group	No. of Persons	Major Osteoporotic Fracture				Hip Fracture			
		AUC	*P* Value	% Observed	% Expected	AUC	*P* Value	% Observed	% Expected
Total population	141,320	0.65		13.5	6.9	0.82		2.9	2.2
Age group, years			0.01				<0.001		
≥70	26,615	0.57		26.0	16.1	0.64		10.1	8.1
<70	114,705	0.59		10.6	4.8	0.72		1.2	0.9
Osteoporosis treatment			0.56				<0.001		
Treated patients[a]	28,471	0.63		21.9	9.1	0.75		5.0	3.4
Others	112,849	0.64		11.3	6.4	0.83		2.4	1.9
Diabetes status			0.12				<0.001		
Diabetic patients	19,853	0.64		17.1	8.7	0.77		5.0	3.2
Others	121,467	0.65		12.9	6.6	0.82		2.6	2.1

Abbreviations: AUC, area under the receiver operating characteristic curve; BMD, bone mineral density; FRAX, Fracture Risk Assessment Tool.
[a] At least 3 years of dispensation of antiosteoporosis medication, including post–index date.

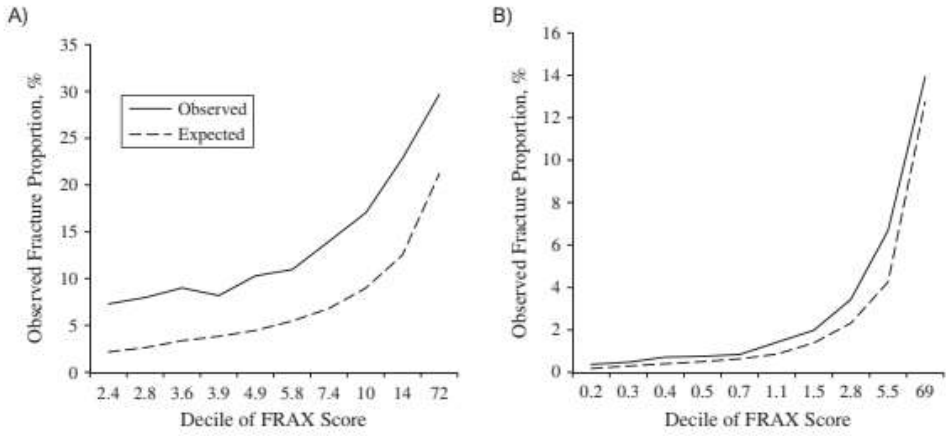


Figure 1. Proportion of patients with a specified fracture event, by decile of Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) score, among members of the Maccabi Healthcare Services health maintenance organization (n = 141,320), Israel, 2004. A) Major osteoporotic fracture; B) hip fracture.

In the total population, using FRAX without BMD, the AUC of the FRAX score was 0.65 for MOF and 0.82 for hip fracture. The sum of FRAX scores underestimated the actual fracture incidence, with 13.5% observed MOFs versus 6.9% expected and 2.9% observed hip fractures versus 2.2% expected. Figure 1 depicts the

predicted and observed fracture rates by decile of FRAX score, indicating some underestimation of observed fracture rates (Hosmer-Lemeshow test: P < 0.001 for both MOFs and hip fractures)."

Su 2017

"Prediction calibration was assessed by the calibration plot with predicted risks of 10 years on the horizontal axis and observed event rates (at the time point of about 10 years) on the vertical axis."

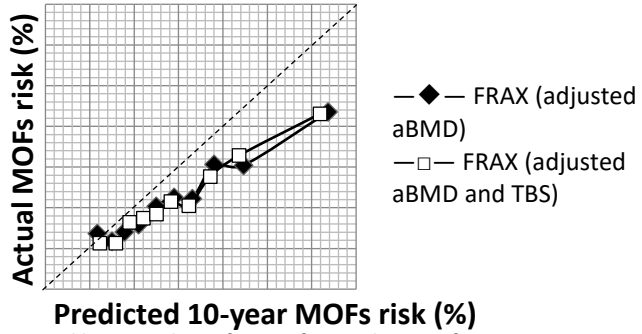


Figure 2. Calibration plots of FRAX for prediction of MOFs in 1950 women in the Ms. OS study.

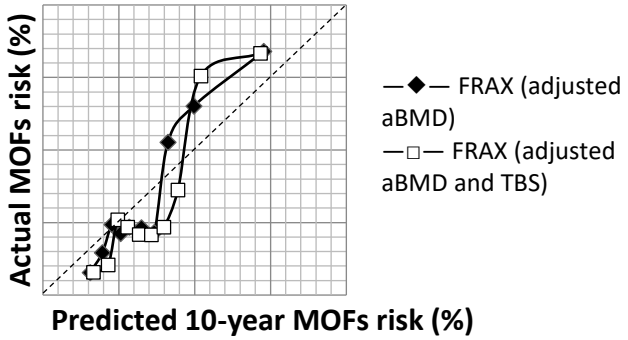


Figure 1. Calibration plots of FRAX for prediction of MOFs in 1923 men in the Mr. OS study.

Azagra 2016

“The calibration was assessed by comparing estimated risk of fracture with observed fracture incidence.”

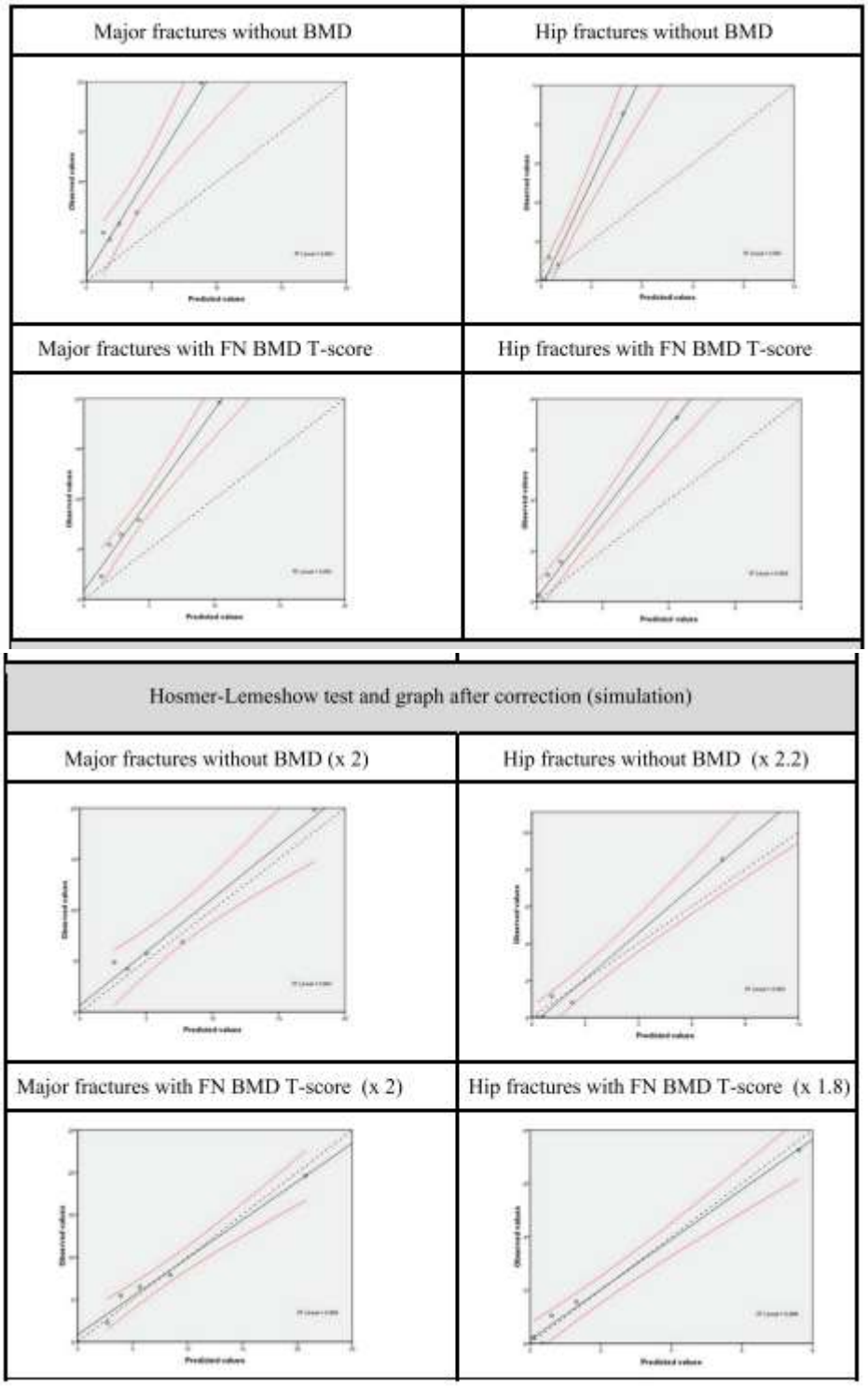


Fig. 1 Hosmer-Lemeshow test with the original results of the FRAX tool

Crandall 2019

"We computed cumulative fracture incidence to 10 years and calibration ratios (observed versus predicted fracture probability with 95% CI) for each age group. Observed 10-year fracture probability was derived from the cumulative incidence function for MOF and hip fracture, incorporating competing mortality risk.

Calibration of Canadian FRAX tool with and without bone mineral density information for the prediction of fractures Calibration of the Canadian FRAX tool with BMD information and without BMD information was good overall (Fig. 2A, B) and across age groups (Fig. 3A, B).

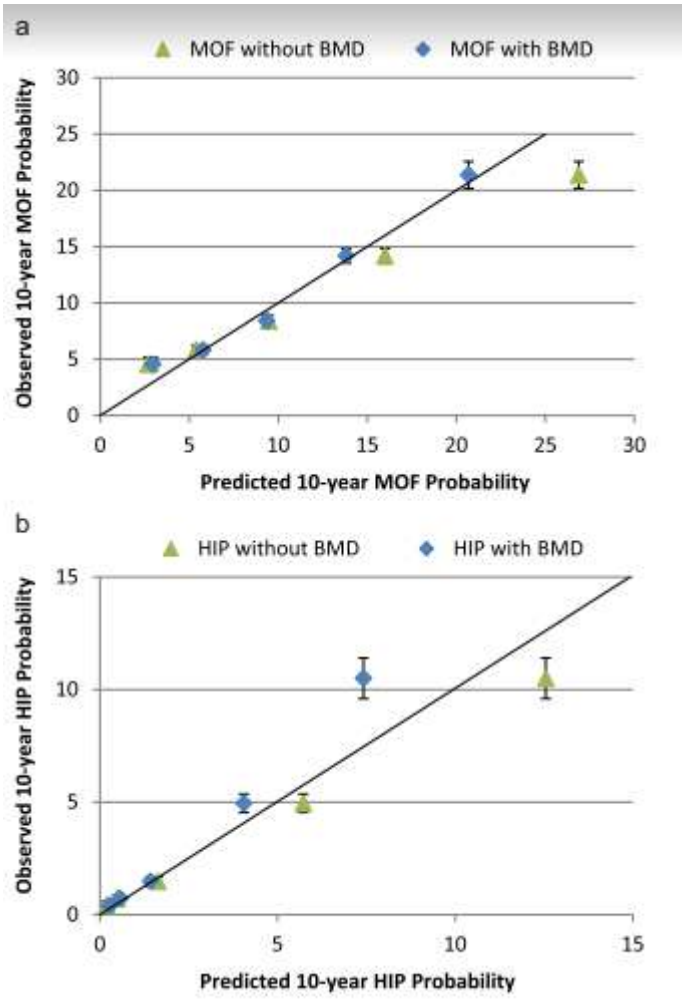


Fig. 2. (*A*) Calibration of Canadian Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) with and without bone mineral density (BMD) information for the prediction of major osteoporotic fractures (MOF) during 10 years of follow-up. (*B*) Calibration of Canadian Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) with and without bone mineral density (BMD) information for the prediction of hip fracture during 10 years of follow-up.

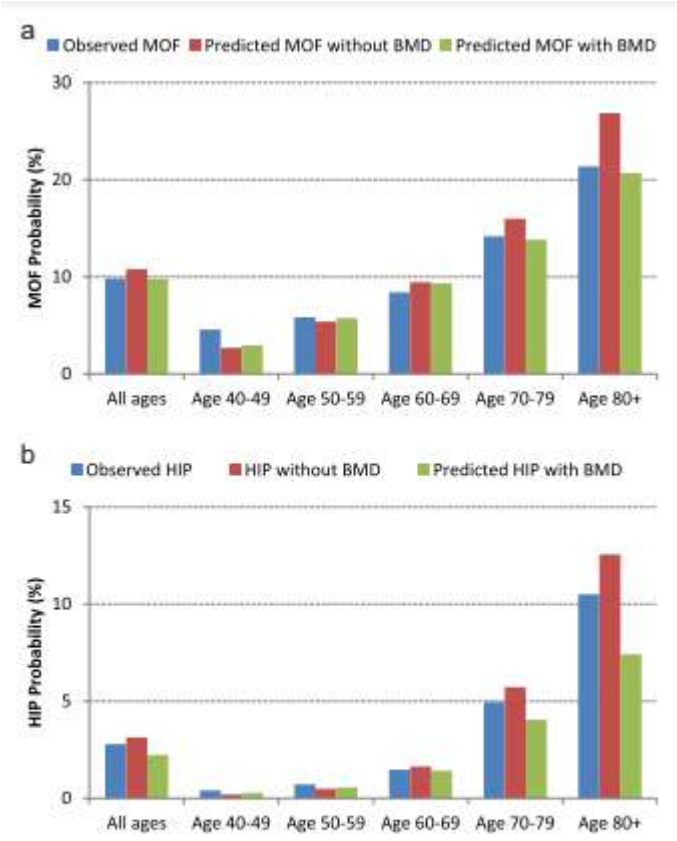


Fig. 3. (*A*) Calibration of Canadian Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) with and without bone mineral density (BMD) information for the prediction of major osteoporotic fractures (MOF) during 10 years of follow-up, by age. (*B*) Calibration of Canadian Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) with and without bone mineral density (BMD) information for the prediction of hip fracture during 10 years of follow-up, by age.

The slight miscalibration of FRAX without BMD for hip fracture prediction among women aged 80+ years may be partially because elderly women who are referred for BMD testing may have higher than average BMD for their age and may have outlived their peers (lower mortality allowing more opportunity for fracture)."

Tebé Cordomí 2013

"Predictive performance was assessed by examining measures of calibration and discrimination. Calibration measures how the expected and the observed number of fractures differ from each other. Expected fractures result from the sum of the 10-yr probability of fracture for each woman, whereas observed fractures are the total number of fractures observed in women.

Table 2 shows the calibration and discrimination assessment statistics for total major osteoporotic fractures. For calibration, the number of observed fractures was 3.9 times higher than the expected number (95% CI: 3.4e4.5). Additional analyses per deciles showed lower O/E ratios in the high-risk deciles, and the calibration chi-square test was statistically significant ($p < 0.0001$)."

Table 2
Calibration and Discrimination Statistics for the FRAX Major Osteoporotic Fracture Model

		Observed		Expected		Calibration			Discrimination		
Characteristics	N	Fx	No Fx	Fx	No Fx	O/E	95% CI		AUC	95% CI	
All patients	1231	222	1009	56.84	1174.16	3.99	3.42	4.46	0.61	0.57	0.65
Age (yr)											
40 to <55	543	74	469	13.48	529.52	5.49	4.37	6.89	59.69	52.57	66.82
55 to <65	463	87	376	21.31	441.69	4.08	3.31	5.04	58.19	51.12	65.25
65 to <75	215	56	159	20.48	194.52	2.73	2.10	3.55	50.79	41.41	60.17
≥75	11	6	5	1.57	9.43	3.18	1.32	7.63	46.67	6.82	86.51
BMD[a]											
Normal	398	47	351	8.37	389.63	5.61	4.22	7.47	53.66	44.81	62.51
Osteopenia	634	125	509	26.81	607.19	4.63	3.88	5.51	57.12	51.68	62.56
Osteoporosis	199	51	148	21.66	177.34	2.35	1.79	3.10	62.87	53.84	71.90
Basal fracture											
No	1046	174	872	38.77	1007.23	4.46	3.84	5.18	59.31	54.71	63.91
Yes	185	49	136	18.07	166.93	2.71	2.05	3.59	61.59	52.27	70.91

Abbr: AUC, area under the receiver operating characteristic curve; BMD, bone mineral density; CI, confidence interval; Fx, fracture; O/E, observed/expected.
[a]Femoral neck bone mineral density.

FRA-HS

Lapi 2017

"Concerning calibration, for Model 1 the margin of error was ≤34% (underestimation) in the 80% of the population, except for the 3rd (57%) and 4th (47%) decile. With Model 2 the margin of error was ≤30% in the 90% of the population. When we stratified the analysis by sex, women generally showed better calibration than men. Concerning calibration, a certain overestimation for hip/femur fractures was observed form the 5th decile and above, especially among men. In women, the margin of error was ≤38% in the 90% of the population for the risk of hip/femur fractures. In respect of overall major fractures, the margin of error was ≤38% and ≤31% among men and women, respectively."

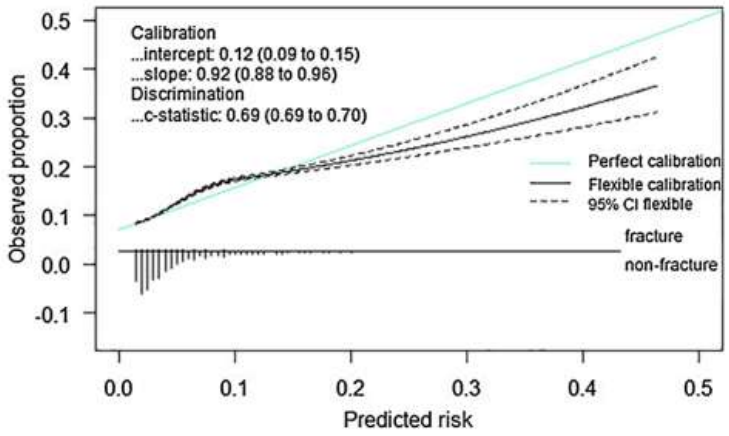


Fig. 1 Flexible calibration curve plotting predicted versus observed risk of overall major osteoporotic fractures. *CI* Confidence Intervals; spikes above the *x*-axis are cases of fractures, and non-cases are below the *x*-axis

Sensibilità e specificità dello strumento FRAX

È stata valutata la validità del tool di predizione del rischio di frattura, riportando le caratteristiche operative di sensibilità e specificità. Ciò ha permesso di determinare la capacità predittiva dell'algoritmo valutando il rischio predetto di frattura a 10 anni (maggiore osteoporotica o del femore prossimale) rispetto alle fratture realmente osservate.

Aggiornando il Quesito Clinico del NICE, sono state considerate diverse soglie, sia per le fratture maggiori osteoporotiche che per la frattura del femore prossimale, quali 3%, 5%, 10%, 20% e 30%.

In generale si osserva come all'aumentare del cut-off (dal 3% al 30%) si registri una riduzione della sensibilità ed un aumento della specificità, i cui valori delle caratteristiche operative si mostrano solitamente più elevati considerando il FRAX con BMD rispetto all'applicazione del FRAX senza BMD.

Fratture maggiori osteoporotiche

cut-off	**SE, SP a 3%**		**SE, SP a 5%**		**SE, SP a 10%**		**SE, SP a 20%**		**SE, SP a 30%**	
FRAX	**con BMD**	**senza BMD**	**con BMD**	**senza BMD**	**con BMD**	**senza BMD**	**con BMD**	**senza BMD**	**con BMD**	**senza BMD**
Donne	67 [30-93] 75 [63-84]	57-85 [49-90] 34-79 [23-82]	66 [57-73] 71 [67-74]	34 [27-42] 89 [86-91]	42-97 [28-98] 15-84 [14-88]	46-100 [31-100] 0-77 [0-81]	8-41 [2-44] 81-97 [80-98]	8 [2-20] 95 [93-97]	- 99 [97-100]	4 [0-14] 99 [98-100]
Popolazione	-	52 [42-61] 69 [58-79]	-	35 [26-44] 81 [71-89]	53-68 [49-70] 60-72 [60-73]	24-65 [16-67] 59-93 [59-97]	18-28 [15-30] 91-94 [90-94]	16-29 [13-31] 88-93 [87-94]	6-9 [4-11] 98 [98-99]	4-10 [3-11] 97-99 [97-99]
Totale	67 [30-93] 75 [63-84]	52-85 [42-90] 34-79 [23-82]	66 [57-73] 71 [67-74]	34-35 [26-44] 81-89 [71-91]	42-97 [28-98] 15-84 [14-88]	24-100 [16-100] 0-93 [0-97]	8-41 [2-44] 81-97 [80-98]	8-29 [2-31] 88-95 [87-97]	0-9 [0-11] 98-99 [97-100]	4-10 [0-14] 97-99 [97-100]

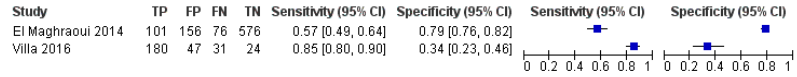
Frattura del femore prossimale

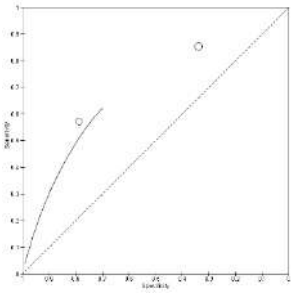
cut-off	**SE, SP a 3%**		**SE, SP a 5%**		**SE, SP a 10%**
FRAX	**con BMD**	**senza BMD**	**con BMD**	**senza BMD**	**con BMD**
Donne	43-62 [28-64]	8-77 [0-82]	29-76 [19-80]	42-78 [41-82]	33 [28-39]

	72-87 [69-89]	39-100 [36-100]	63-91 [61-94]	50-92 [49-92]	86 [85-87]
Popolazione	63-77 [55-81]	26-78 [18-81]	43-66 [35-70]	22-65 [14-69]	-
	72-80 [72-81]	64-90 [64-96]	83-89 [83-90]	77-97 [77-99]	
Totale	43-77 [28-81]	8-78 [0-82]	29-76 [19-80]	22-78 [14-82]	33 [28-39]
	72-87 [69-89]	39-100 [36-100]	63-91 [61-94]	50-97 [49-99]	86 [85-87]

Donne

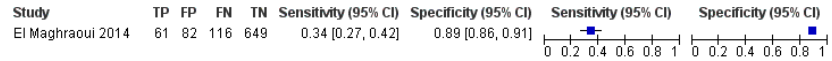
MOF: FRAX senza BMD a 3% nelle donne

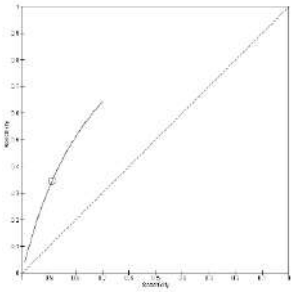




Sensibilità tra 57% e 85% e specificità tra 34% e 79% per FRAX senza BMD (soglia al 3% per le fratture maggiori osteoporotiche).

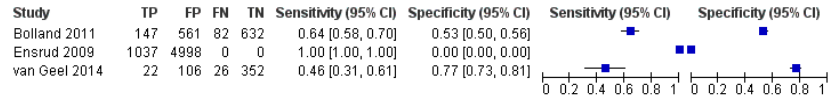
1. MOF: FRAX senza BMD a 5% nelle donne

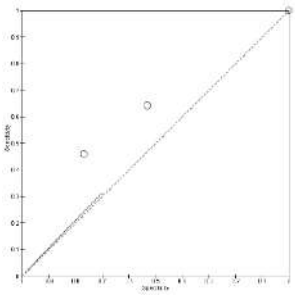




Sensibilità 34% e specificità 89% per FRAX senza BMD (soglia al 5% per le fratture maggiori osteoporotiche).

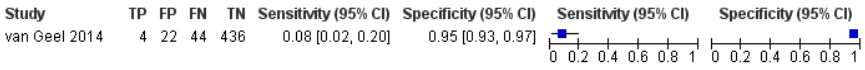
2. MOF: FRAX senza BMD a 10% nelle donne

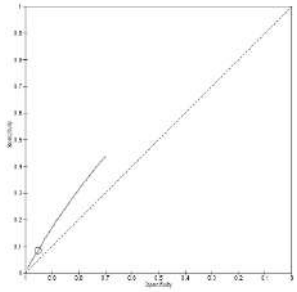




Sensibilità tra 46% e 100% e specificità tra 0% e 77% per FRAX senza BMD (soglia al 10% per le fratture maggiori osteoporotiche).

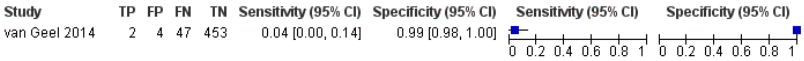
3. MOF: FRAX senza BMD a 20% nelle donne

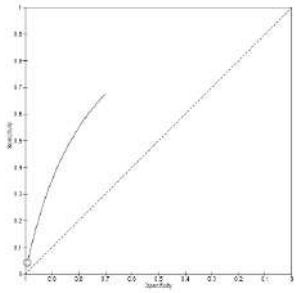




Sensibilità 8% e specificità 95% per FRAX senza BMD (soglia al 20% per le fratture maggiori osteoporotiche).

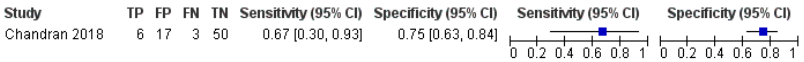
4. MOF: FRAX senza BMD a 30% nelle donne

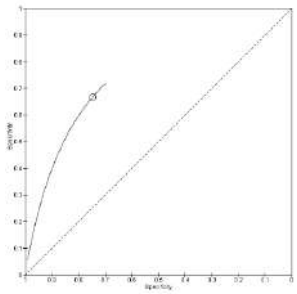




Sensibilità 4% e specificità 99% per FRAX senza BMD (soglia al 30% per le fratture maggiori osteoporotiche).

5. MOF: FRAX con BMD a 3% nelle donne

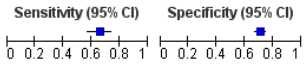


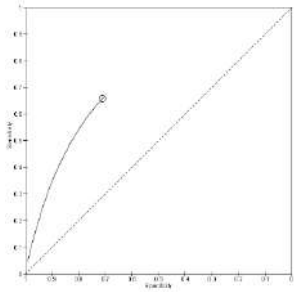


Sensibilità 67% e specificità 75% per FRAX con BMD (soglia al 3% per le fratture maggiori osteoporotiche).

6. MOF: FRAX con BMD a 5% nelle donne

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Chandran 2018	96	187	50	457	0.66 [0.57, 0.73]	0.71 [0.67, 0.74]

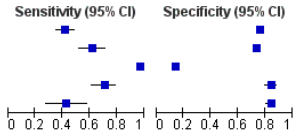


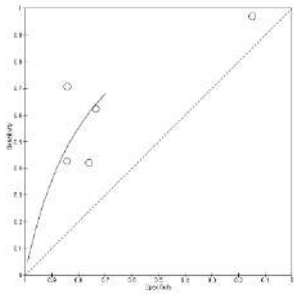


Sensibilità 66% e specificità tra 71% per FRAX con BMD (soglia al 5% per le fratture maggiori osteoporotiche).

7. MOF: FRAX con BMD a 10% nelle donne

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bolland 2011	96	286	133	907	0.42 [0.35, 0.49]	0.76 [0.73, 0.78]
Cheung 2014	66	573	40	1588	0.62 [0.52, 0.71]	0.73 [0.72, 0.75]
Ensrud 2009	1005	4264	32	734	0.97 [0.96, 0.98]	0.15 [0.14, 0.16]
Kharroubi 2017	77	43	32	229	0.71 [0.61, 0.79]	0.84 [0.79, 0.88]
van Geel 2014	20	72	27	386	0.43 [0.28, 0.58]	0.84 [0.81, 0.87]

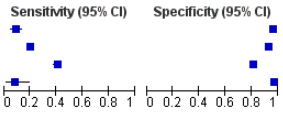


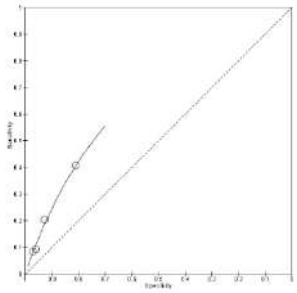


Sensibilità tra 42% e 97% e specificità tra 15% e 84% per FRAX con BMD (soglia al 10% per le fratture maggiori osteoporotiche).

8. MOF: FRAX con BMD a 20% nelle donne

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bolland 2011	21	48	208	1145	0.09 [0.06, 0.14]	0.96 [0.95, 0.97]
Crandall 2019	1257	3523	4936	44742	0.20 [0.19, 0.21]	0.93 [0.92, 0.93]
Ensrud 2009	422	946	615	4052	0.41 [0.38, 0.44]	0.81 [0.80, 0.82]
van Geel 2014	4	13	44	445	0.08 [0.02, 0.20]	0.97 [0.95, 0.98]

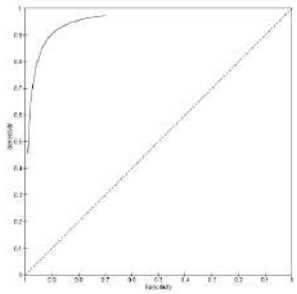




Sensibilità tra 8% e 41% e specificità tra 81% e 97% per FRAX con BMD (soglia al 20% per le fratture maggiori osteoporotiche).

9. MOF: FRAX con BMD a 30% nelle donne

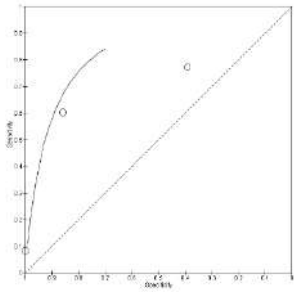
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
van Geel 2014	0	6	0	500	Not estimable	0.99 [0.97, 1.00]	0 0.2 0.4 0.6 0.8 1	0 0.2 0.4 0.6 0.8 1



Sensibilità NA e specificità 99% per FRAX con BMD (soglia al 30% per le fratture maggiori osteoporotiche).

10. HIP: FRAX con BMD a 3% nelle donne

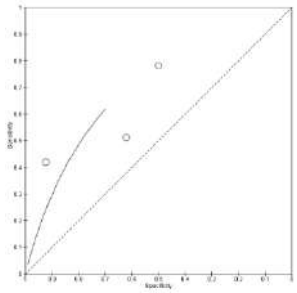
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bolland 2011	172	731	51	468	0.77 [0.71, 0.82]	0.39 [0.36, 0.42]		
Hippisley-Cox 2009	4249	123396	2818	748372	0.60 [0.59, 0.61]	0.86 [0.86, 0.86]		
Indhavivadhana 2016	1	1	11	1025	0.08 [0.00, 0.38]	1.00 [0.99, 1.00]	0 0.2 0.4 0.6 0.8 1	0 0.2 0.4 0.6 0.8 1



Sensibilità tra 8% e 77% e specificità tra 39% e 100% per FRAX con BMD (soglia al 3% per la frattura del femore prossimale).

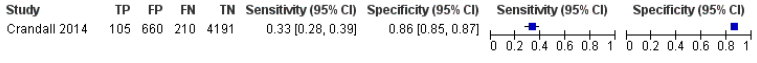
11. HIP: FRAX senza BMD a 5% nelle donne

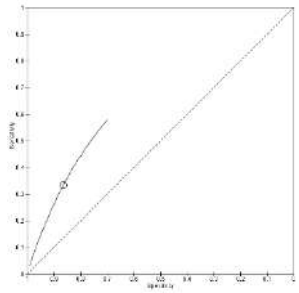
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bolland 2011	117	453	112	740	0.51 [0.44, 0.58]	0.62 [0.59, 0.65]		
Ensrud 2009	304	2924	85	2920	0.78 [0.74, 0.82]	0.50 [0.49, 0.51]		
Hippisley-Cox 2009	2957	66739	4110	805029	0.42 [0.41, 0.43]	0.92 [0.92, 0.92]	0 0.2 0.4 0.6 0.8 1	0 0.2 0.4 0.6 0.8 1



Sensibilità tra 41% e 78% e specificità tra 50% e 92% per FRAX senza BMD (soglia al 5% per la frattura del femore prossimale).

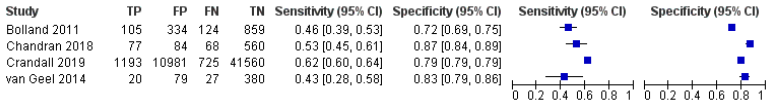
12. HIP: FRAX senza BMD a 10% nelle donne

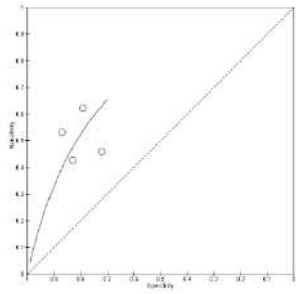




Sensibilità 33% e specificità 86% per FRAX senza BMD (soglia al 10% per la frattura del femore prossimale).

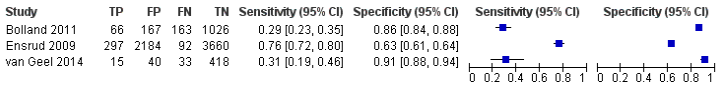
13. HIP: FRAX con BMD a 3% nelle donne

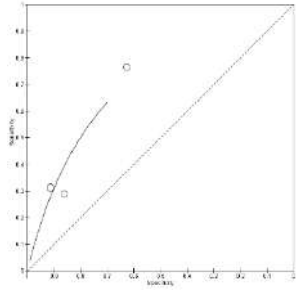




Sensibilità tra 43% e 62% e specificità tra 72% e 87% per FRAX con BMD (soglia al 3% per la frattura del femore prossimale).

14. HIP: FRAX con BMD a 5% nelle donne

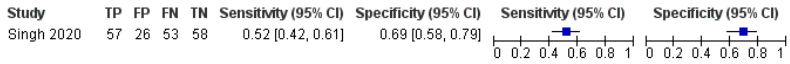


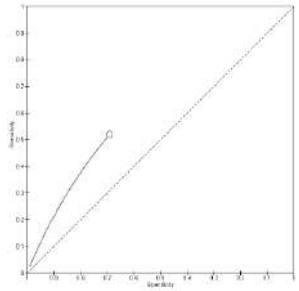


Sensibilità tra 29% e 76% e specificità tra 63% e 91% per FRAX con BMD (soglia al 5% per la frattura del femore prossimale).

Popolazione

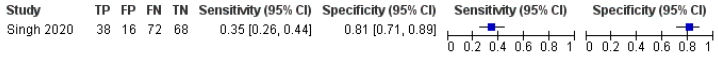
15. MOF: FRAX senza BMD a 3% nella popolazione

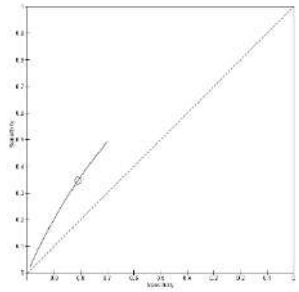




Sensibilità 52% e specificità 69% per FRAX senza BMD (soglia al 3% per le fratture maggiori osteoporotiche).

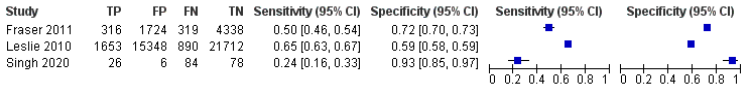
16. MOF: FRAX senza BMD a 5% nella popolazione

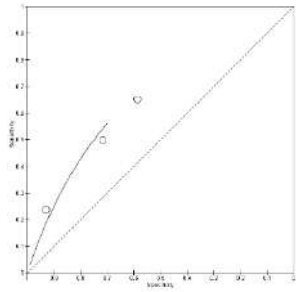




Sensibilità 35% e specificità 81% per FRAX senza BMD (soglia al 5% per le fratture maggiori osteoporotiche).

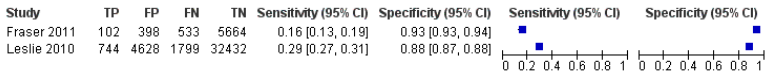
17. MOF: FRAX senza BMD a 10% nella popolazione

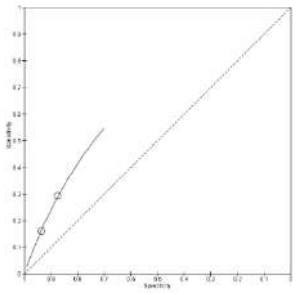




Sensibilità tra 24% e 65% e specificità tra 59% e 93% per FRAX senza BMD (soglia al 10% per le fratture maggiori osteoporotiche).

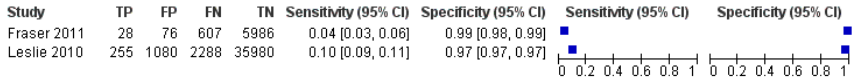
18. MOF: FRAX senza BMD a 20% nella popolazione

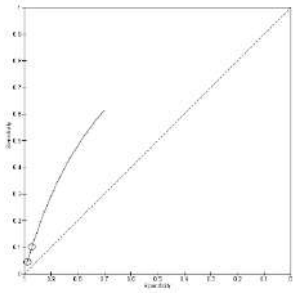




Sensibilità tra 16% e 29% e specificità tra 88% e 93% per FRAX senza BMD (soglia al 20% per le fratture maggiori osteoporotiche).

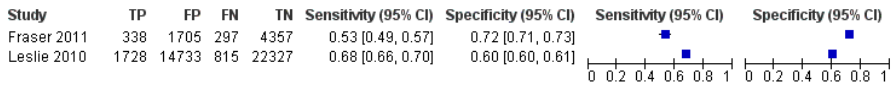
19. MOF: FRAX senza BMD a 30% nella popolazione

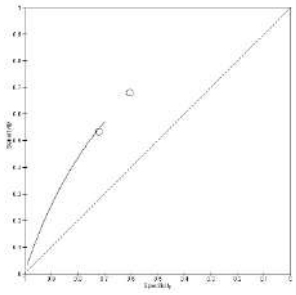




Sensibilità tra 4% e 10% e specificità tra 97% e 99% per FRAX senza BMD (soglia al 30% per le fratture maggiori osteoporotiche).

20. MOF: FRAX con BMD a 10% nella popolazione

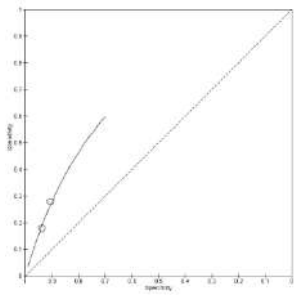




Sensibilità tra 53% e 68% e specificità tra 60% e 72% per FRAX con BMD (soglia al 10% per le fratture maggiori osteoporotiche).

21. MOF: FRAX con BMD a 20% nella popolazione

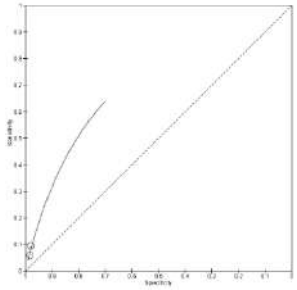
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fraser 2011	113	382	522	5680	0.18 [0.15, 0.21]	0.94 [0.93, 0.94]
Leslie 2010	707	3512	1836	33548	0.28 [0.26, 0.30]	0.91 [0.90, 0.91]



Sensibilità tra 18% e 28% e specificità tra 91% e 94% per FRAX con BMD (soglia al 20% per le fratture maggiori osteoporotiche).

22. MOF: FRAX con BMD a 30% nella popolazione

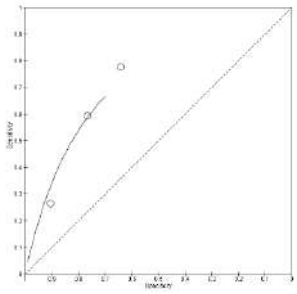
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fraser 2011	37	102	598	5960	0.06 [0.04, 0.08]	0.98 [0.98, 0.99]
Leslie 2010	240	806	2303	36254	0.09 [0.08, 0.11]	0.98 [0.98, 0.98]



Sensibilità tra 6% e 9% e specificità 98% per FRAX con BMD (soglia al 30% per le fratture maggiori osteoporotiche).

23. HIP: FRAX senza BMD a 3% nella popolazione

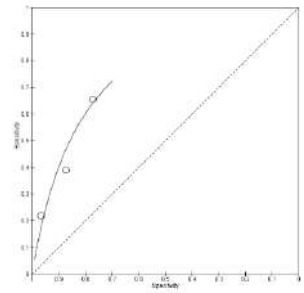
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fraser 2011	93	1533	64	5007	0.59 [0.51, 0.67]	0.77 [0.76, 0.78]
Leslie 2010	426	12940	123	23114	0.78 [0.74, 0.81]	0.64 [0.64, 0.65]
Singh 2020	29	8	81	76	0.26 [0.18, 0.36]	0.90 [0.82, 0.96]



Sensibilità tra 26% e 59% e specificità tra 64% e 90% per FRAX senza BMD (soglia al 3% per la frattura del femore prossimale).

24. HIP: FRAX senza BMD a 5% nella popolazione

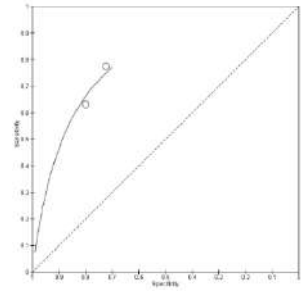
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fraser 2011	61	828	96	5712	0.39 [0.31, 0.47]	0.87 [0.87, 0.88]
Leslie 2010	359	8940	190	30114	0.65 [0.61, 0.69]	0.77 [0.77, 0.78]
Singh 2020	23	3	83	85	0.22 [0.14, 0.31]	0.97 [0.90, 0.99]



Sensibilità tra 22% e 65% e specificità tra 77% e 97% per FRAX senza BMD (soglia al 5% per la frattura del femore prossimale).

25. HIP: FRAX con BMD a 3% nella popolazione

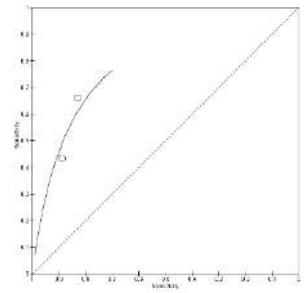
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fraser 2011	99	1316	58	5224	0.63 [0.55, 0.71]	0.80 [0.79, 0.81]
Leslie 2010	425	10818	124	28236	0.77 [0.74, 0.81]	0.72 [0.72, 0.73]



Sensibilità tra 63% e 77% e specificità tra 72% e 80% per FRAX con BMD (soglia al 3% per la frattura del femore prossimale).

26. HIP: FRAX con BMD a 5% nella popolazione

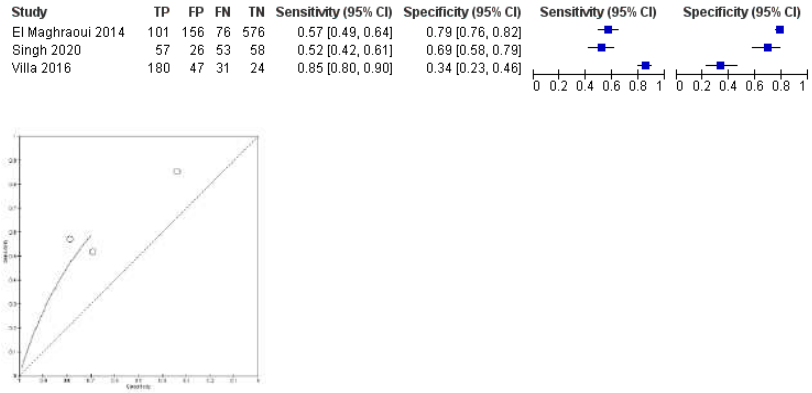
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fraser 2011	68	732	89	5808	0.43 [0.35, 0.51]	0.89 [0.88, 0.90]
Leslie 2010	362	6654	187	32400	0.66 [0.62, 0.70]	0.83 [0.83, 0.83]



Sensibilità tra 43% e 66% e specificità tra 83% e 89% per FRAX con BMD (soglia al 5% per la frattura del femore prossimale).

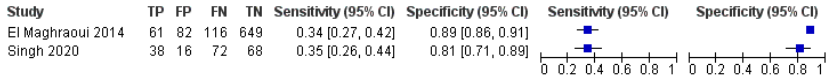
Donne e popolazione

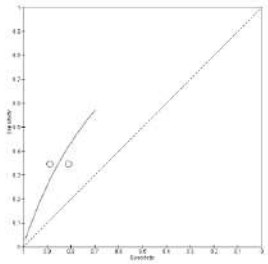
27. MOF: FRAX senza BMD a 3% nelle donne e popolazione



Sensibilità tra 52% e 85% e specificità tra 34% e 79% per FRAX senza BMD (soglia al 3% per le fratture maggiori osteoporotiche).

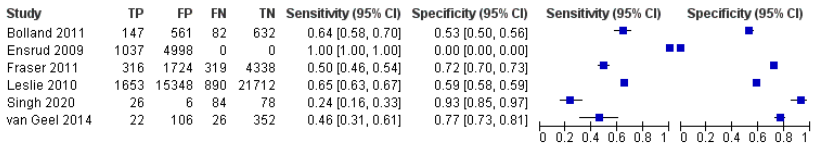
28. MOF: FRAX senza BMD a 5% nelle donne e popolazione

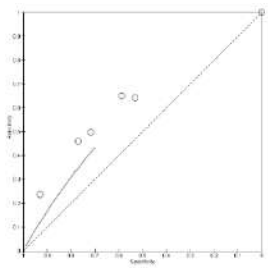




Sensibilità tra 34% e 35% e specificità tra 81% e 89% per FRAX senza BMD (soglia al 5% per le fratture maggiori osteoporotiche).

29. MOF: FRAX senza BMD a 10% nelle donne e popolazione

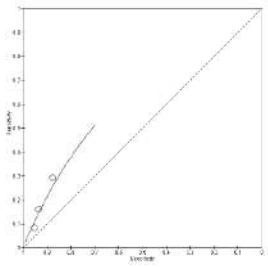




Sensibilità tra 24% e 100% e specificità tra 0% e 93% per FRAX senza BMD (soglia al 10% per le fratture maggiori osteoporotiche).

30. MOF: FRAX senza BMD a 20% nelle donne e popolazione

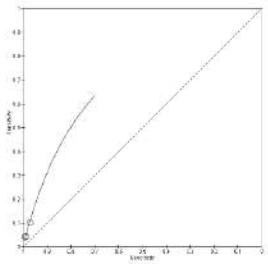
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fraser 2011	102	398	533	5664	0.16 [0.13, 0.19]	0.93 [0.93, 0.94]
Leslie 2010	744	4628	1799	32432	0.29 [0.27, 0.31]	0.88 [0.87, 0.88]
van Geel 2014	4	22	44	436	0.08 [0.02, 0.20]	0.95 [0.93, 0.97]



Sensibilità tra 8% e 29% e specificità tra 88% e 95% per FRAX senza BMD (soglia al 20% per le fratture maggiori osteoporotiche).

31. MOF: FRAX senza BMD a 30% nelle donne e popolazione

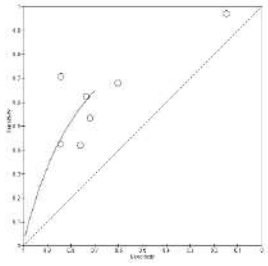
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fraser 2011	28	76	607	5986	0.04 [0.03, 0.06]	0.99 [0.98, 0.99]
Leslie 2010	255	1080	2288	35980	0.10 [0.09, 0.11]	0.97 [0.97, 0.97]
van Geel 2014	2	4	47	453	0.04 [0.00, 0.14]	0.99 [0.98, 1.00]



Sensibilità tra 4% e 10% e specificità tra 97% e 99% per FRAX senza BMD (soglia al 30% per le fratture maggiori osteoporotiche).

32. MOF: FRAX con BMD a 10% nelle donne e popolazione

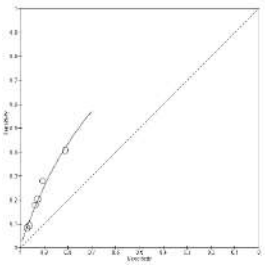
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bolland 2011	96	286	133	907	0.42 [0.35, 0.49]	0.76 [0.73, 0.78]
Cheung 2014	66	573	40	1588	0.62 [0.52, 0.71]	0.73 [0.72, 0.75]
Ensrud 2009	1005	4264	32	734	0.97 [0.96, 0.98]	0.15 [0.14, 0.16]
Fraser 2011	338	1705	297	4357	0.53 [0.49, 0.57]	0.72 [0.71, 0.73]
Kharroubi 2017	77	43	32	229	0.71 [0.61, 0.79]	0.84 [0.79, 0.88]
Leslie 2010	1728	14733	815	22327	0.68 [0.66, 0.70]	0.60 [0.60, 0.61]
van Geel 2014	20	72	27	386	0.43 [0.28, 0.58]	0.84 [0.81, 0.87]



Sensibilità tra 42% e 97% e specificità tra 15% e 84% per FRAX con BMD (soglia al 10% per le fratture maggiori osteoporotiche).

33. MOF: FRAX con BMD a 20% nelle donne e popolazione

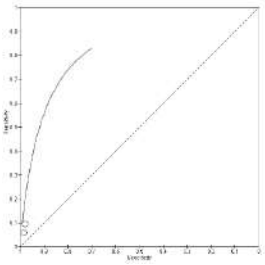
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bolland 2011	21	48	208	1145	0.09 [0.06, 0.14]	0.96 [0.95, 0.97]
Crandall 2019	1257	3523	4936	44742	0.20 [0.19, 0.21]	0.93 [0.92, 0.93]
Ensrud 2009	422	946	615	4052	0.41 [0.38, 0.44]	0.81 [0.80, 0.82]
Fraser 2011	113	382	522	5680	0.18 [0.15, 0.21]	0.94 [0.93, 0.94]
Leslie 2010	707	3512	1836	33548	0.28 [0.26, 0.30]	0.91 [0.90, 0.91]
van Geel 2014	4	13	44	445	0.08 [0.02, 0.20]	0.97 [0.95, 0.98]



Sensibilità tra 8% e 41% e specificità tra 81% e 97% per FRAX con BMD (soglia al 20% per le fratture maggiori osteoporotiche).

34. MOF: FRAX con BMD a 30% nelle donne e popolazione

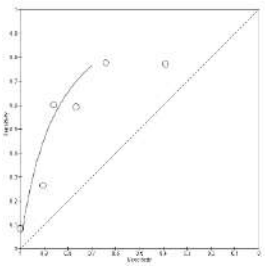
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fraser 2011	37	102	598	5960	0.06 [0.04, 0.08]	0.98 [0.98, 0.99]
Leslie 2010	240	806	2303	36254	0.09 [0.08, 0.11]	0.98 [0.98, 0.98]
van Geel 2014	0	6	0	500	Not estimable	0.99 [0.97, 1.00]



Sensibilità tra 0% e 9% e specificità tra 98% e 99% per FRAX con BMD (soglia al 30% per le fratture maggiori osteoporotiche).

35. HIP: FRAX senza BMD a 3% nelle donne e popolazione

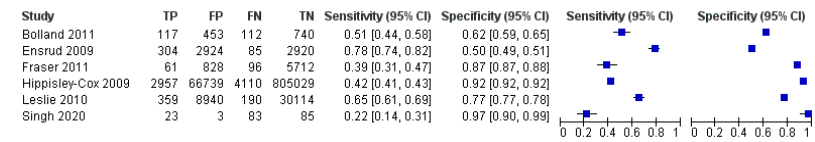
Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bolland 2011	172	731	51	468	0.77 [0.71, 0.82]	0.39 [0.36, 0.42]
Fraser 2011	93	1533	64	5007	0.59 [0.51, 0.67]	0.77 [0.76, 0.78]
Hippisley-Cox 2009	4249	123396	2818	748372	0.60 [0.59, 0.61]	0.86 [0.86, 0.86]
Indhavivadhana 2016	1	1	11	1025	0.08 [0.00, 0.38]	1.00 [0.99, 1.00]
Leslie 2010	426	12940	123	23114	0.78 [0.74, 0.81]	0.64 [0.64, 0.65]
Singh 2020	29	8	81	76	0.26 [0.18, 0.36]	0.90 [0.82, 0.96]

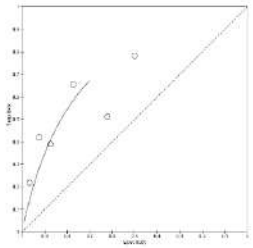


Sensibilità tra 8% e 78% e specificità tra 39% e 100% per FRAX senza BMD (soglia al 3% per la frattura del femore prossimale).

36. HIP: FRAX senza BMD a 5% nelle donne e popolazione

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bolland 2011	117	453	112	740	0.51 [0.44, 0.58]	0.62 [0.59, 0.65]
Ensrud 2009	304	2924	85	2920	0.78 [0.74, 0.82]	0.50 [0.49, 0.51]
Fraser 2011	61	828	96	5712	0.39 [0.31, 0.47]	0.87 [0.87, 0.88]
Hippisley-Cox 2009	2957	66739	4110	805029	0.42 [0.41, 0.43]	0.92 [0.92, 0.92]
Leslie 2010	359	8940	190	30114	0.65 [0.61, 0.69]	0.77 [0.77, 0.78]
Singh 2020	23	3	83	85	0.22 [0.14, 0.31]	0.97 [0.90, 0.99]

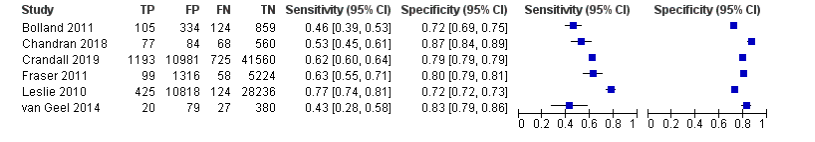


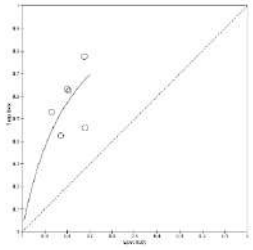


Sensibilità tra 22% e 78% e specificità tra 50% e 97% per FRAX senza BMD (soglia al 5% per la frattura del femore prossimale).

37. HIP: FRAX con BMD a 3% nelle donne e popolazione

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bolland 2011	105	334	124	859	0.46 [0.39, 0.53]	0.72 [0.69, 0.75]
Chandran 2018	77	84	68	560	0.53 [0.45, 0.61]	0.87 [0.84, 0.89]
Crandall 2019	1193	10981	725	41560	0.62 [0.60, 0.64]	0.79 [0.79, 0.79]
Fraser 2011	99	1316	58	5224	0.63 [0.55, 0.71]	0.80 [0.79, 0.81]
Leslie 2010	425	10818	124	28236	0.77 [0.74, 0.81]	0.72 [0.72, 0.73]
van Geel 2014	20	79	27	380	0.43 [0.28, 0.58]	0.83 [0.79, 0.86]

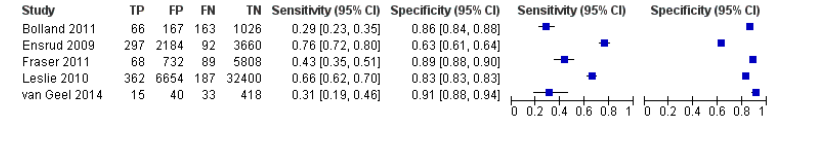


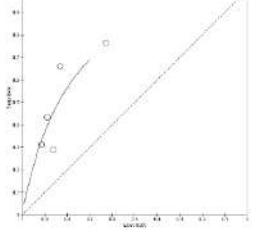


Sensibilità tra 43% e 77% e specificità tra 72% e 87% per FRAX con BMD (soglia al 3% per la frattura del femore prossimale).

38. HIP: FRAX con BMD a 5% nelle donne e popolazione

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bolland 2011	66	167	163	1026	0.29 [0.23, 0.35]	0.86 [0.84, 0.88]
Ensrud 2009	297	2184	92	3660	0.76 [0.72, 0.80]	0.63 [0.61, 0.64]
Fraser 2011	68	732	89	5808	0.43 [0.35, 0.51]	0.89 [0.88, 0.90]
Leslie 2010	362	6654	187	32400	0.66 [0.62, 0.70]	0.83 [0.83, 0.83]
van Geel 2014	15	40	33	418	0.31 [0.19, 0.46]	0.91 [0.88, 0.94]





Sensibilità tra 29% e 76% e specificità tra 63% e 91% per FRAX con BMD (soglia al 5% per la frattura del femore prossimale).

Area sotto la curva (AUC)

L'area sotto la curva (AUC) rappresenta sinteticamente l'abilità discriminatoria del test diagnostico. Tanto più l'AUC si avvicina all'unità, quanto più è la capacità discriminatoria.

Nella seguente tabella si riportano gli AUC e i rispettivi intervalli di confidenza per gli strumenti di valutazione del rischio FRAX, FRA-HS e DeFRA. Nel caso in cui siano stati valutati più studi, è stato riportato il range (minimo e massimo) dei valori ottenuti, sia per il valore dell'AUC che per i rispettivi intervalli di confidenza.

Comparando i livelli di AUC per i tre strumenti di valutazione del rischio, risulta come per tutti gli strati della popolazione il FRAX abbia una capacità discriminatoria maggiore (di rischio di frattura maggiore osteoporotica o di frattura del femore prossimale a 10 anni) rispetto all'algoritmo italiano FRA-HS. Tuttavia, considerando la stima meta-analitica dell'algoritmo FRAX, la capacità discriminatoria nel predire MOF nelle donne potrebbe essere superiore nell'algoritmo italiano DeFRA (71 [68-74] vs 74 [69-80]) che rappresenta, tuttavia, una ulteriore elaborazione del FRAX da cui deriva.

Popolazione	FRAX		FRA-HS	DeFRA
DONNE	MOF con BMD	59-88 [54-88]		74 [69-80]
	MOF senza BMD	50-78 [57-80]	58 [54-62]	
	HIP con BMD	70-93 [61-100]		
	HIP senza BMD	60-86 [56-100]	74 [67-81]	
UOMINI	MOF con BMD	57-85 [41-88]		
	MOF senza BMD	55-81 [55-85]	48 [42-54]	
	HIP con BMD	75-90 [72-93]		
	HIP senza BMD	57-93 [57-95]	54 [39-69]	
POPOLAZIONE	MOF con BMD	54-78 [59-82]		
	MOF senza BMD	60-78 [57-82]		
	HIP con BMD	76-83 [69-89]		
	HIP senza BMD	70-86 [66-90]		
TOTALE	MOF con BMD	57-88 [41-88]		
	MOF senza BMD	55-81 [55-85]	65 [61-69]	
	HIP con BMD	70-93 [61-100]		
	HIP senza BMD	57-93 [56-100]	73 [66-80]	

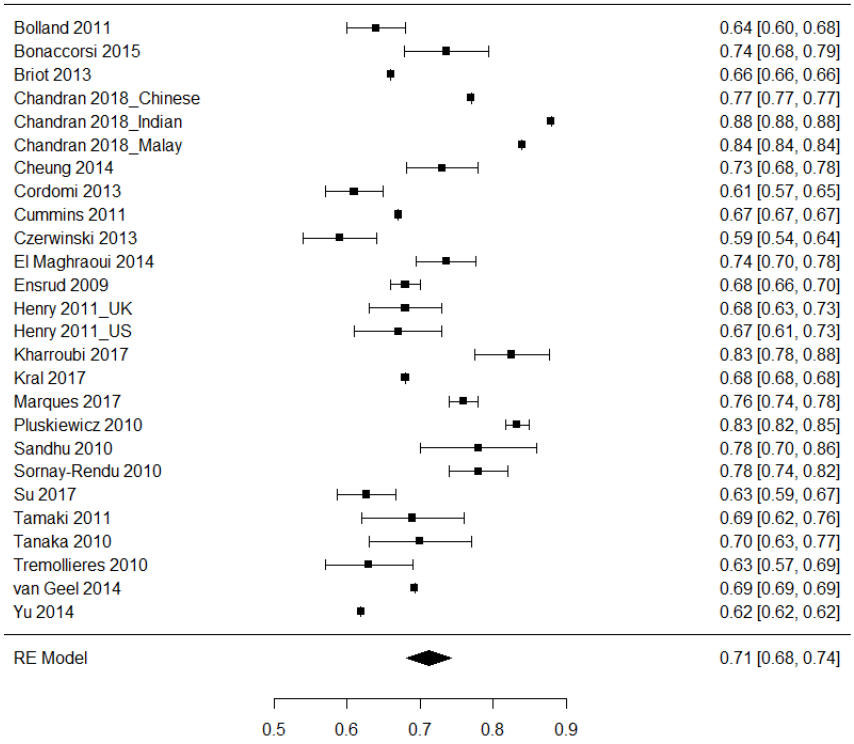
Considerando la specifica popolazione diabetica, risulta come lo strumento italiano DeFRA abbia una più elevata capacità discriminatoria del rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni rispetto al tool FRAX.

Popolazione	FRAX	DeFRA
DIABETICI	MOF con BMD 73 [60-87]	89 [78-100]

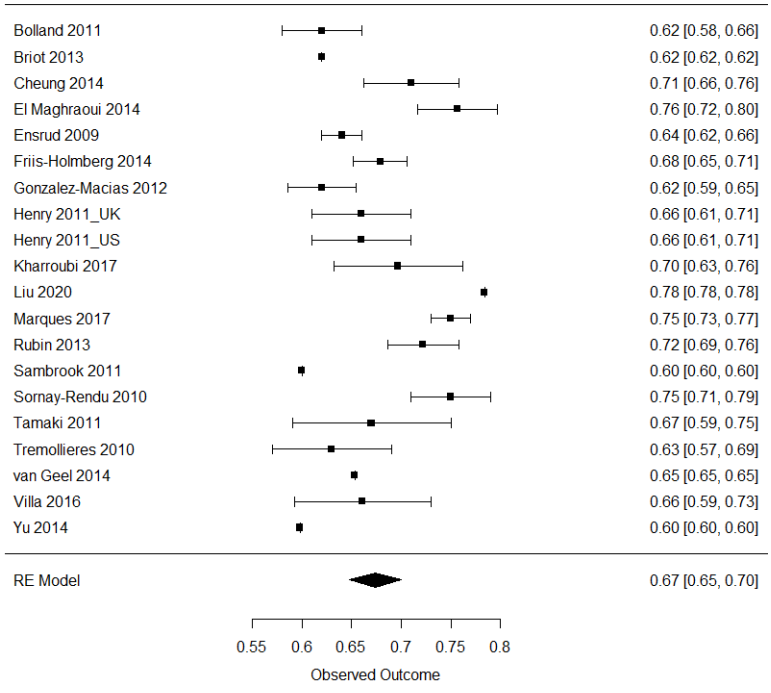
Di seguito le rappresentazioni grafiche e rispettive stime meta-analitiche dell'AUC (95% CI), per i tre strumenti di valutazione del rischio di frattura maggiore osteoporotica o del femore prossimale a 10 anni.

FRAX: donne

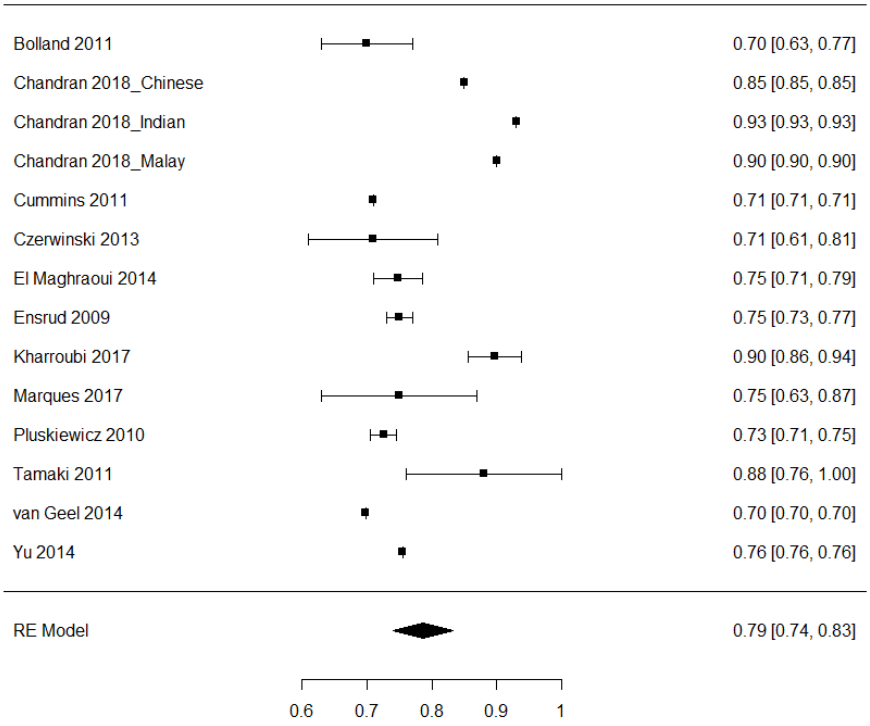
La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX con BMD nelle donne, che ha valutato il rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni, è risultata essere 0.71 [0.68-0.74].



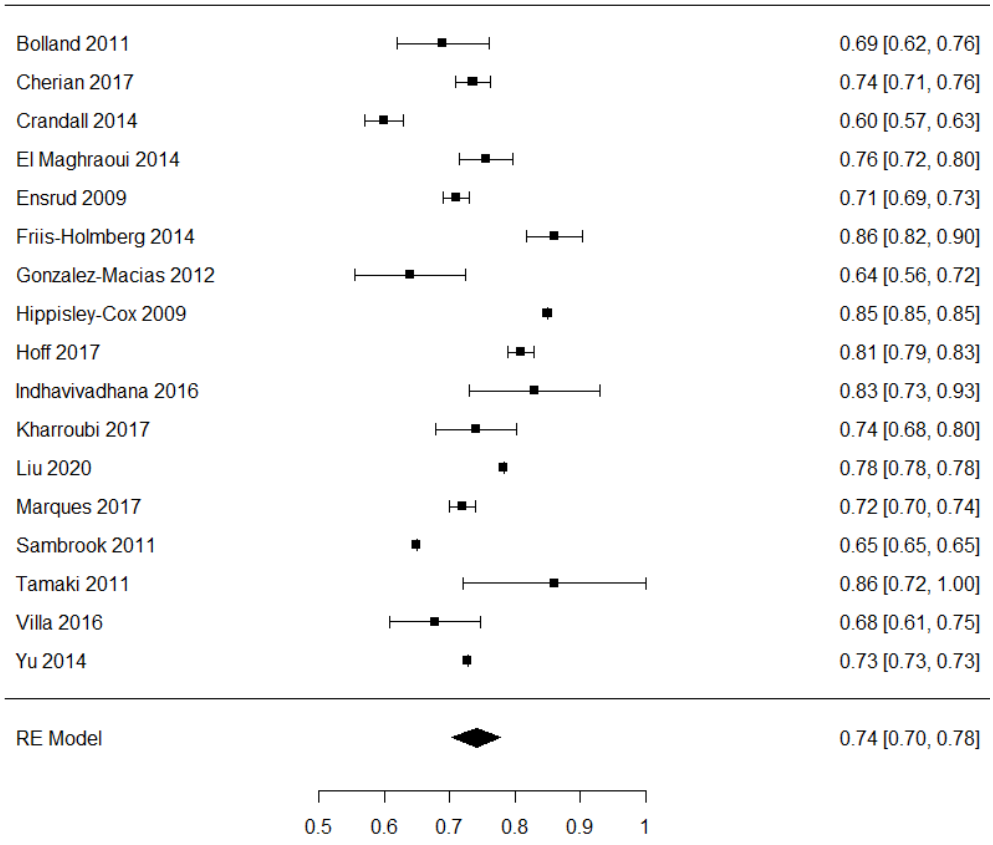
La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX senza BMD nelle donne, che ha valutato il rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni, è risultata essere 0.67 [0.65-0.70].



La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX con BMD nelle donne, che ha valutato il rischio di frattura del femore prossimale a 10 anni, è risultata essere 0.79 [0.74-0.83].

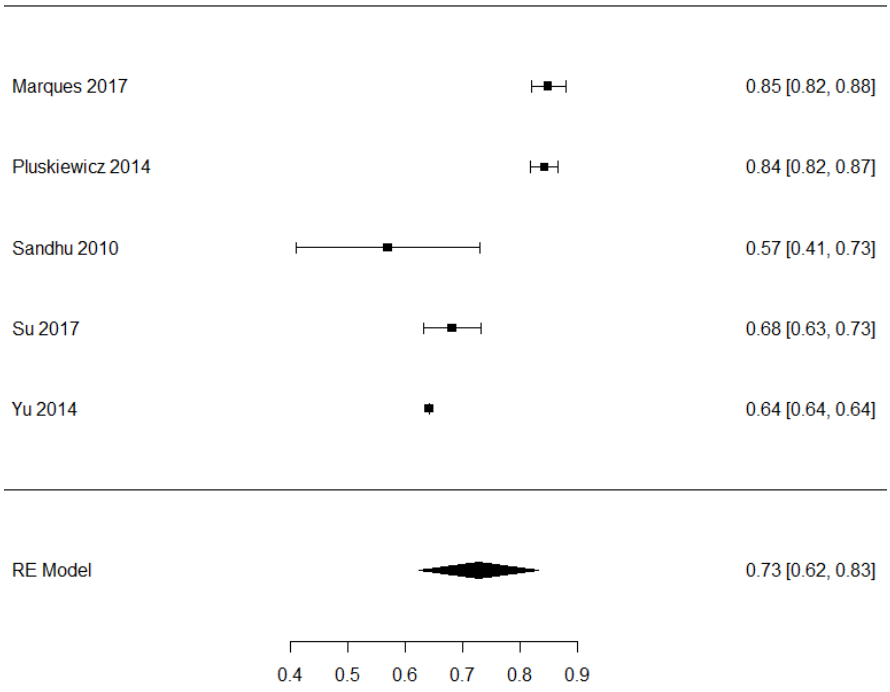


La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX senza BMD nelle donne, che ha valutato il rischio di frattura del femore prossimale a 10 anni, è risultata essere 0.74 [0.70-0.78].

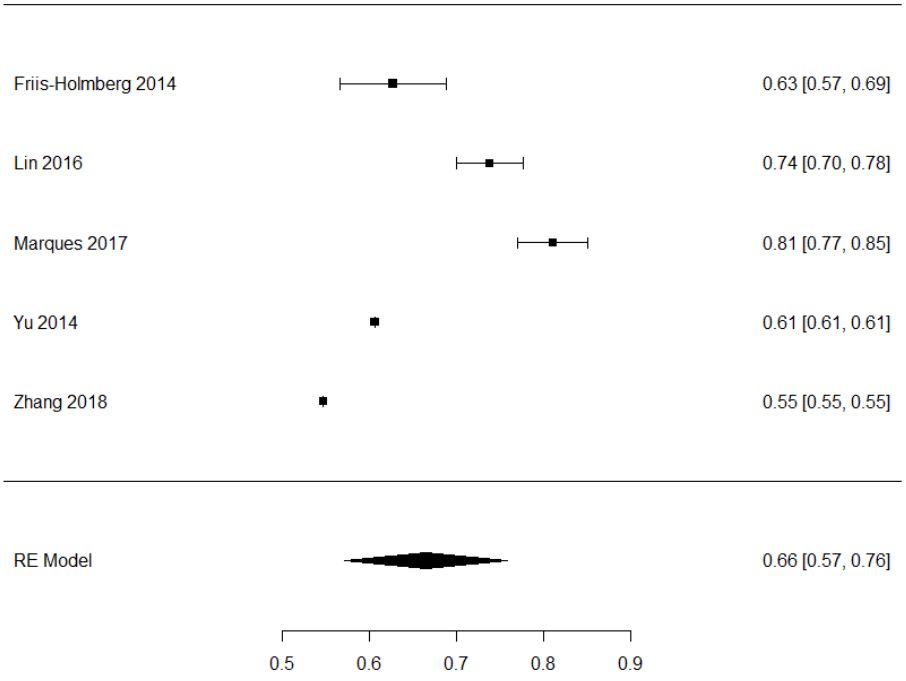


FRAX: uomini

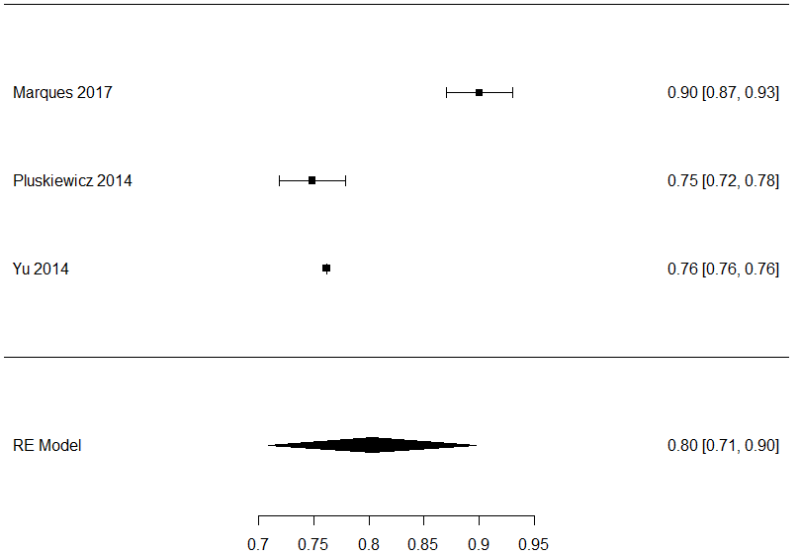
La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX con BMD negli uomini, che ha valutato il rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni, è risultata essere 0.73 [0.62-0.83].



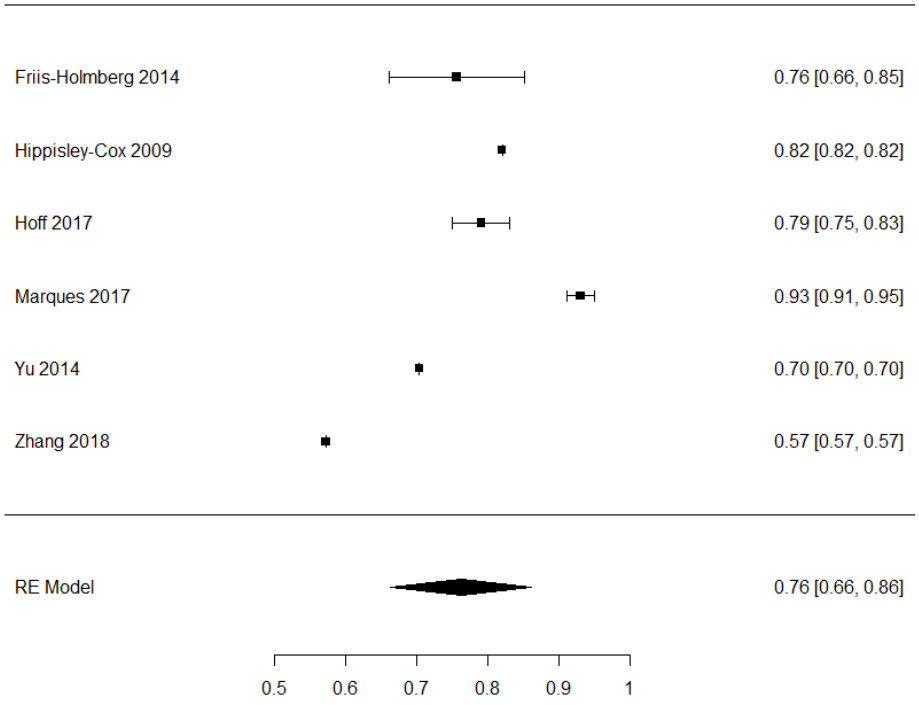
La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX senza BMD negli uomini, che ha valutato il rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni, è risultata essere 0.66 [0.57-0.76].



La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX con BMD negli uomini, che ha valutato il rischio di frattura del femore prossimale a 10 anni, è risultata essere 0.80 [0.71-0.90].

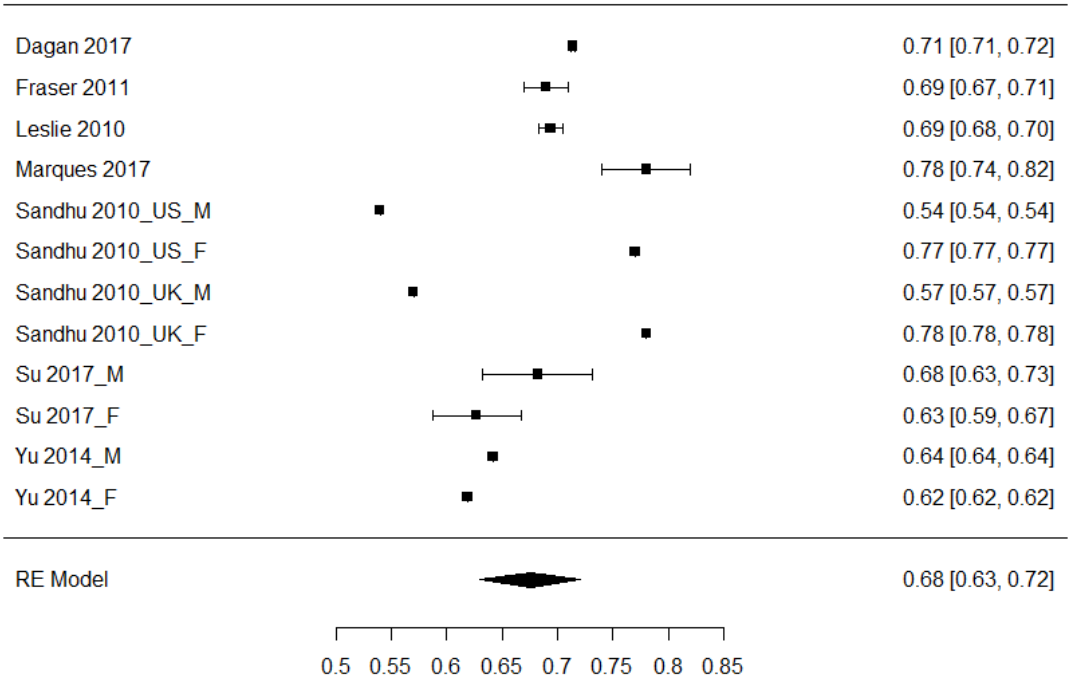


La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX senza BMD negli uomini, che ha valutato il rischio di frattura del femore prossimale a 10 anni, è risultata essere 0.76 [0.66-0.86].

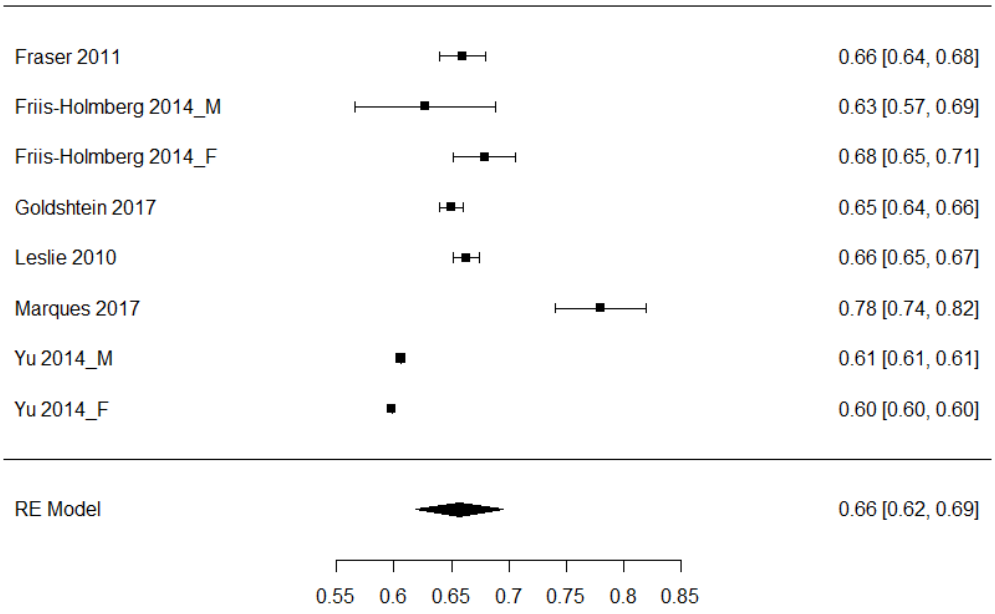


FRAX: popolazione

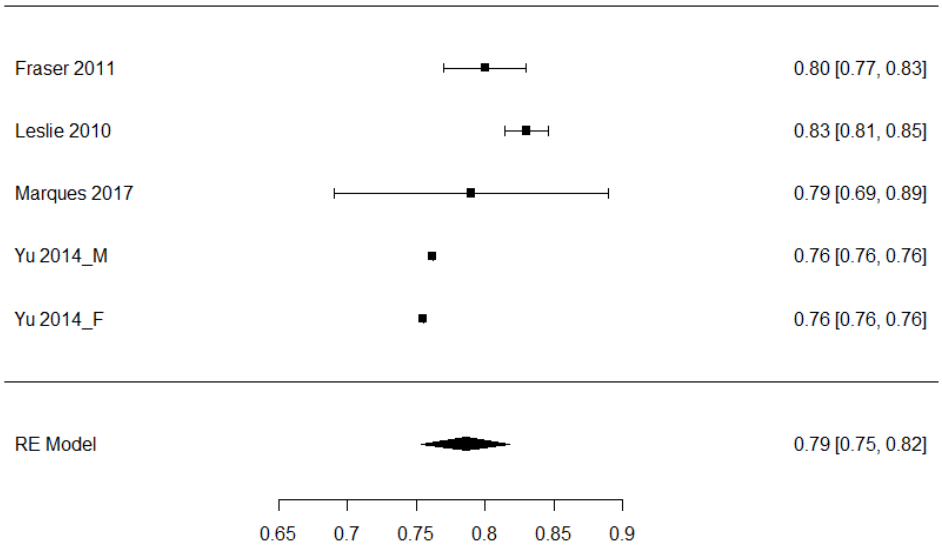
La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX con BMD nella popolazione, che ha valutato il rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni, è risultata essere 0.68 [0.63-0.72].



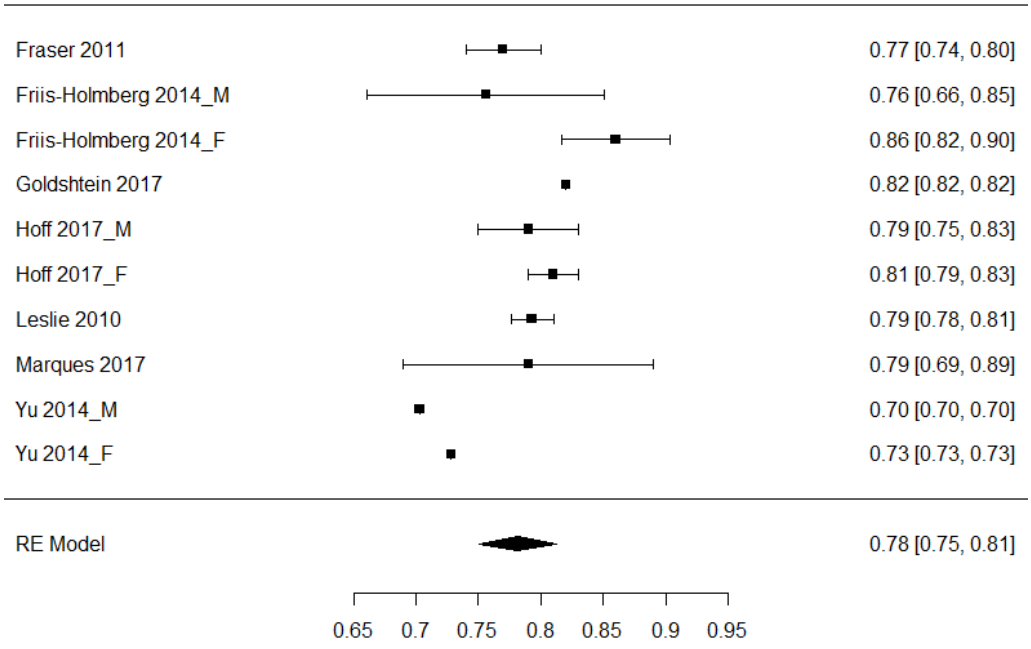
La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX senza BMD nella popolazione, che ha valutato il rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni, è risultata essere 0.66 [0.62-0.69].



La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX con BMD nella popolazione, che ha valutato il rischio di frattura del femore prossimale a 10 anni, è risultata essere 0.79 [0.75-0.82].

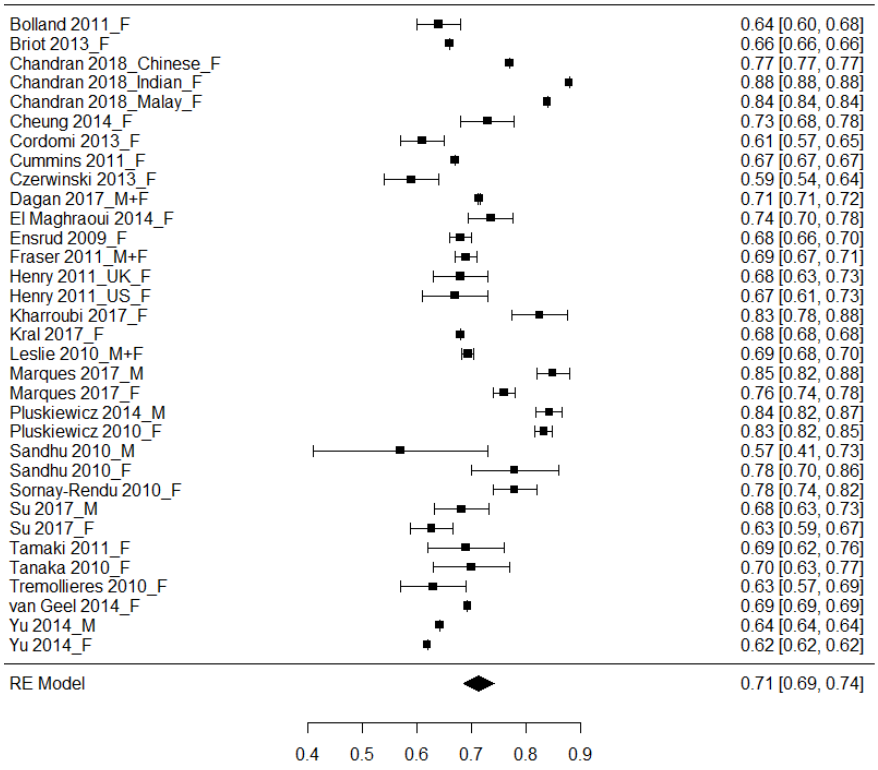


La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX senza BMD nella popolazione, che ha valutato il rischio di frattura del femore prossimale a 10 anni, è risultata essere 0.78 [0.75-0.81].

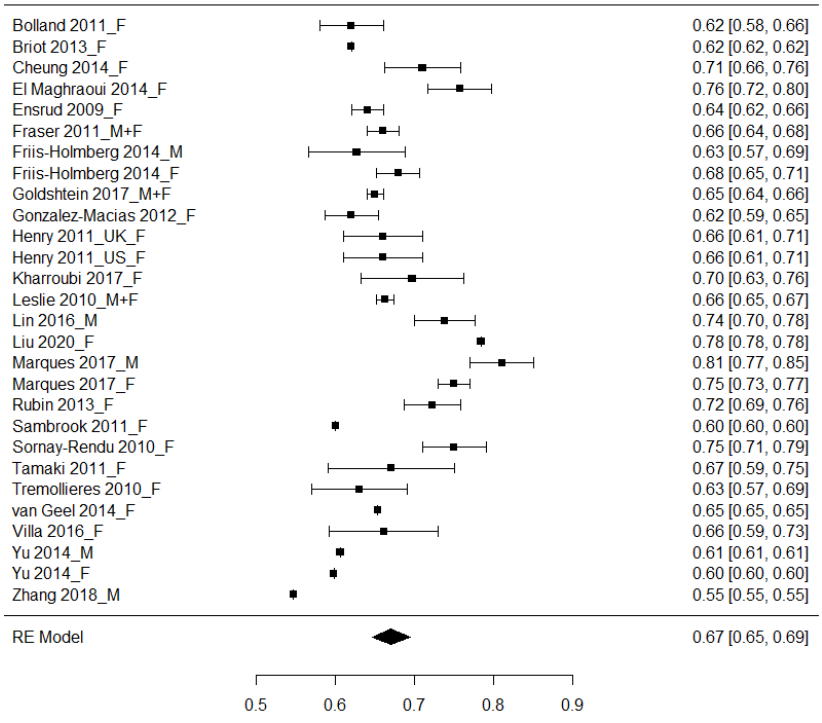


FRAX: donne, uomini e popolazione

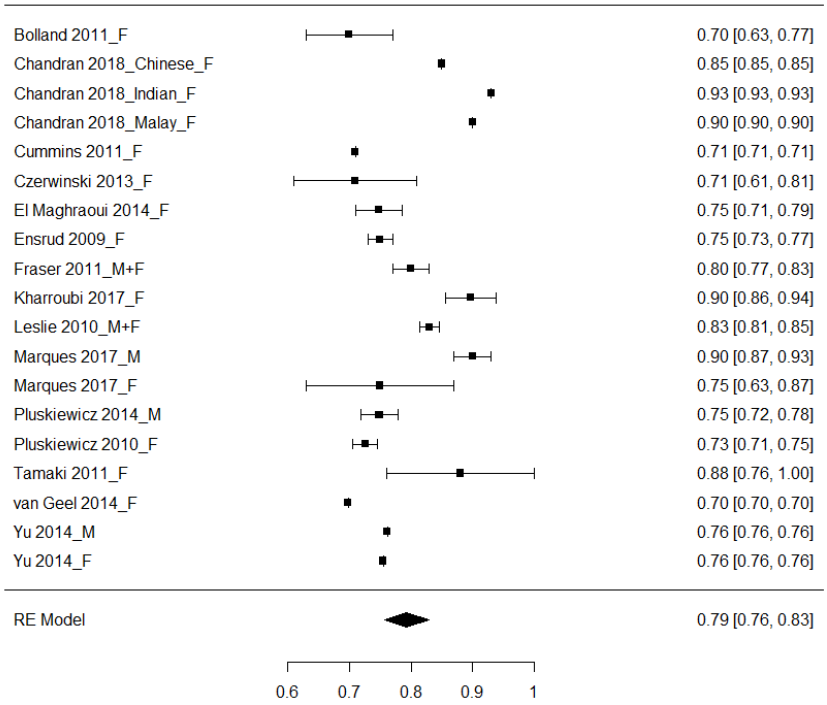
La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX con BMD nelle donne, uomini e popolazione, che ha valutato il rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni, è risultata essere 0.71 [0.69-0.74].



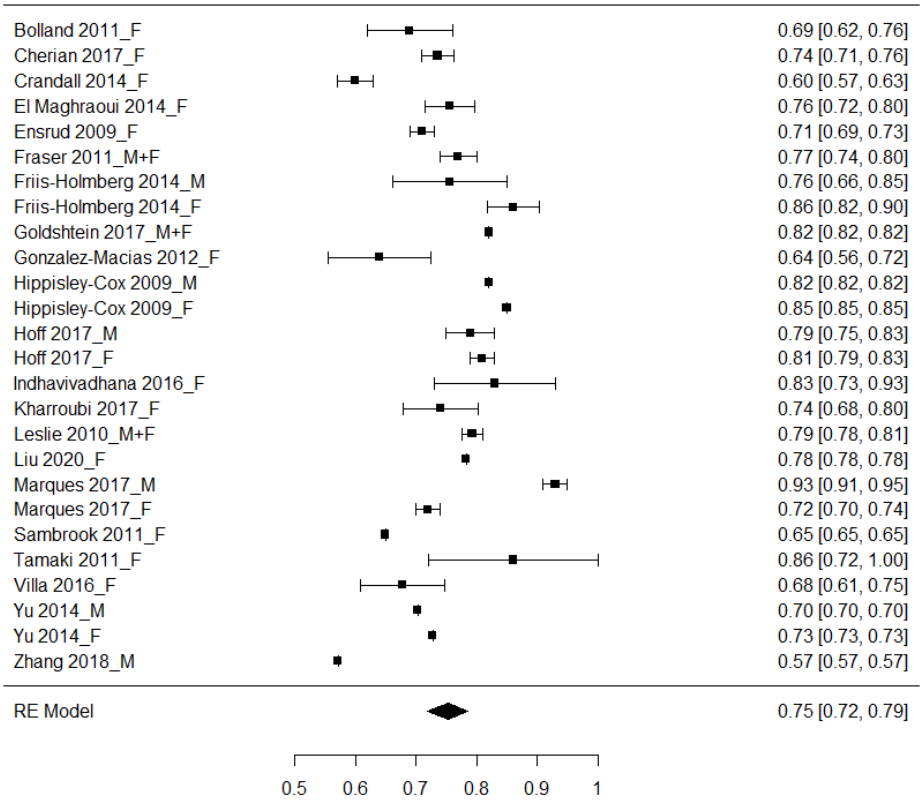
La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX senza BMD nelle donne, uomini e popolazione, che ha valutato il rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni, è risultata essere 0.67 [0.65-0.69].



La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX con BMD nelle donne, uomini e popolazione, che ha valutato il rischio di frattura del femore prossimale a 10 anni, è risultata essere 0.79 [0.76-0.83].



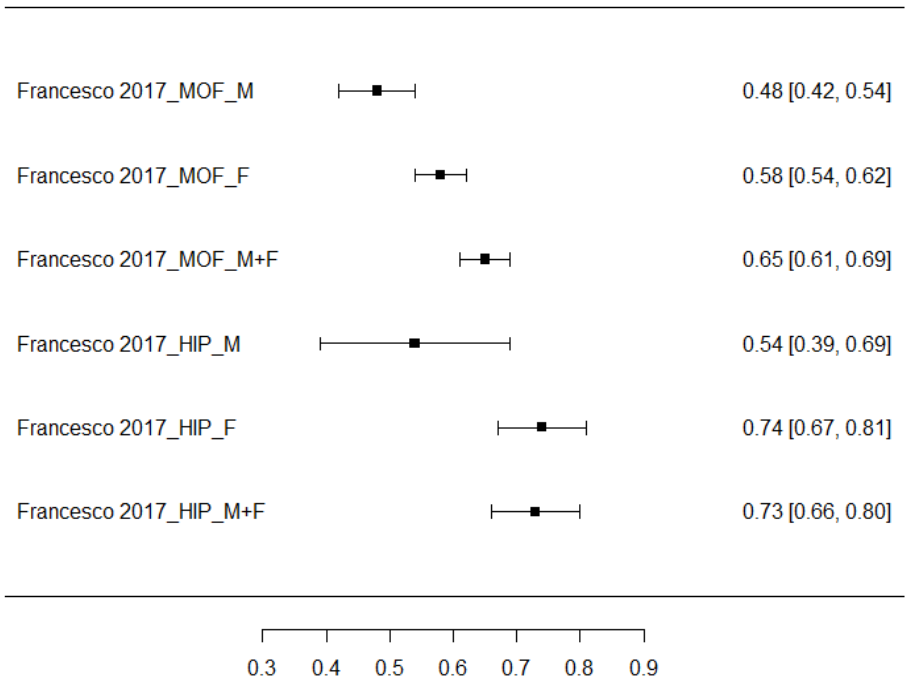
La stima meta-analitica dell'AUC per lo strumento FRAX senza BMD nelle donne, uomini e popolazione, che ha valutato il rischio di frattura del femore prossimale a 10 anni, è risultata essere 0.75 [0.72-0.79].



FRA-HS

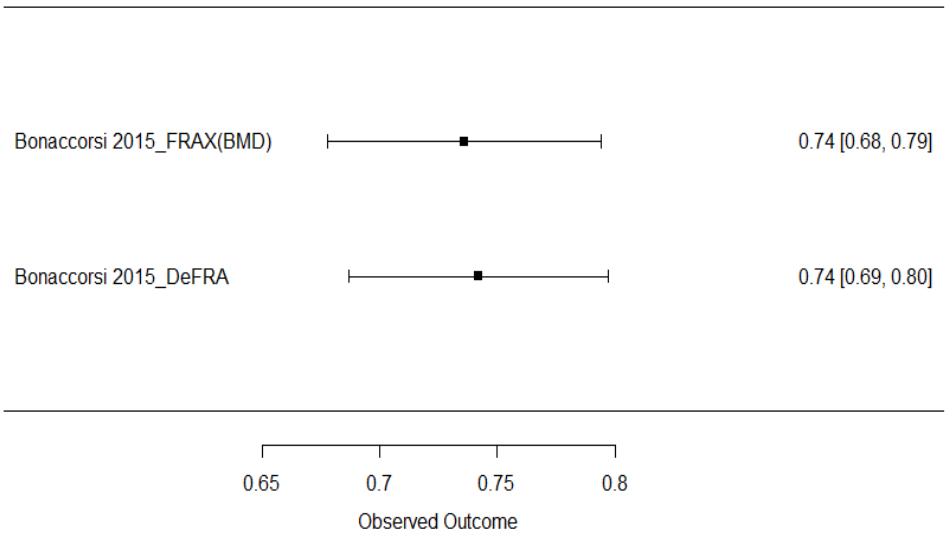
Rappresentazione dell'AUC per lo strumento FRA-HS - nelle donne (F), uomini (M) o entrambi (M+F) - del rischio di frattura maggiore osteoporotica (MOF) e del femore prossimale (HIP) a 10 anni.

FRA-HS: MOF and HIP in male, female, both



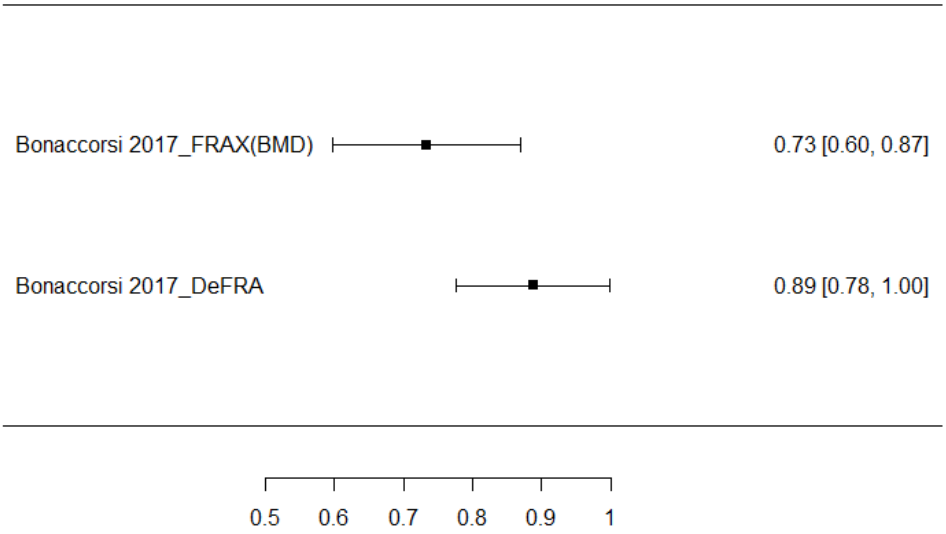
FRAX(BMD) vs DeFRA: donne

Rappresentazione dell'AUC per lo strumento FRAX (con BMD) nelle donne in post-menopausa, circa il rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni. L'AUC dello strumento DeFRA risulta essere leggermente superiore rispetto al FRAX (con BMD).



FRAX(BMD) vs DeFRA: diabetici

Rappresentazione dell'AUC per lo strumento FRAX (con BMD) nella popolazione diabetica, circa il rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni. L'AUC dello strumento DeFRA risulta essere superiore rispetto al FRAX (con BMD).



Appendice D. Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

	Rischio di Bias				*Applicabilità*		
Studio	*Selezione pazienti*	*Test indice*	*Test di riferimento*	*Flusso e timing*	*Selezione pazienti*	*Test indice*	*Test di riferimento*
Bansal 2018	Non chiaro	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Bonaccorsi 2015	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Dagan 2017	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Esmaelizadeh 2016	Alto	Basso	Basso	Basso	Non chiaro	Sì	Sì
Fraser 2011	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Friis - Holmberg 2014	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Goldshtein 2018	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
González-Macías 2012	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì

Hoff 2017	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Lapi 2017	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Leslie 2010	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Marques 2017	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Sandhu 2010	Alto	Basso	Basso	Basso	Non chiaro	Sì	Sì
Singh 2020	Non chiaro	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Su 2017	Non chiaro	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Tamaki 2011	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
van Geel 2014	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Yu 2014	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì
Zhang 2018	Basso	Basso	Basso	Basso	Sì	Sì	Sì

Pluskewicz 2014	Non chiaro	Basso	Basso	Basso	Non chiaro	Sì	Sì
Lin 2016	Alto	Basso	Basso	Basso	Non chiaro	Sì	Sì
Bonaccorsi 2017	Alto	Basso	Basso	Basso	Non chiaro	Sì	Sì
Czerwiński 2013	basso	Basso	basso	basso	Sì	sì	sì
Villa 2016	basso	basso	basso	basso	Sì	sì	sì
Rubin 2013	non chiaro	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Azagra 2016	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Bolland 2011	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Briot 2013	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Cheung 2012	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì

Ensrud 2009	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Henry 2011	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Pluskiewicz 2010	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Sornay-Rendu 2010	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Trémollierres 2010	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Cherian 2018	Non chiaro	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Kharroubi 2017	Non chiaro	basso	basso	basso	sì	Sì	sì
Chandran 2018	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Kral 2017	alto	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Leslie 2013	Non chiaro	basso	basso	Basso	sì	sì	Sì

Crandall 2014	Non chiaro	Basso	basso	Basso	sì	sì	Sì
Crandall 2019	Non chiaro	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Cheung 2014	basso	basso	basso	basso	sì	sì	Sì
Liu 2020	basso	basso	basso	basso	sì	sì	Sì
El Maghraoui 2014	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Indhavivaghana 2016	Non chiaro	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Tebé Cordomí 2013	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Hippisley – Cox 2009	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Sambrook 2011	basso	basso	basso	basso	sì	sì	sì
Cummins 2011	Alto	basso	basso	basso	Non chiaro	Sì	Sì

Appendice E. Tabelle delle evidenze

MOF: FRAX without BMD at 3% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.57 (95% CI: 0.49 to 0.64)
Specificity (median)	0.69 (95% CI: 0.58 to 0.79)

Prevalences (median)	57%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 57%	
True positives (patients with fracture)	3 studies 498 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	serious [a]	serious [b]	none	325 (279 to 365)	⨁⨁◯◯ LOW
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								245 (205 to 291)	
True negatives (patients without fracture)	3 studies 887 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	serious [a]	very serious [b]	none	297 (249 to 340)	⨁◯◯◯ VERY LOW
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								133 (90 to 181)	

Explanations

a. Studies were downgraded by one increment for inconsistency (was assessed by inspection of the sensitivity/specificity RevMan 5.4 plots).

b. Downgrading by one increment was applied for confidence intervals 10-20% or by two increments for confidence intervals more than 20%.

MOF: FRAX without BMD at 5% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.34 (95% CI: 0.27 to 0.43)
Specificity (median)	0.85 (95% CI: 0.79 to 0.90)

Prevalences (median)	38%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 38%	
True positives (patients with fracture)	2 studies 287 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	serious [a]	none	131 (101 to 163)	⨁⨁⨁◯ MODERATE
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								249 (217 to 279)	
True negatives (patients without fracture)	2 studies 815 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	serious [a]	none	527 (487 to 558)	⨁⨁⨁◯ MODERATE
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								93 (62 to 133)	

Explanations

a. Downgrading by one increment was applied for confidence intervals 10-20% or by two increments for confidence intervals more than 20%.

MOF: FRAX without BMD at 10% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.57 (95% CI: 0.52 to 0.64)
Specificity (median)	0.66 (95% CI: 0.64 to 0.66)

Prevalences (median)	9%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 9%	
True positives (patients with fracture)	6 studies 4602 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	very serious [a]	serious [b]	none	51 (47 to 58)	⨁◯◯◯ VERY LOW
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								39 (32 to 43)	
True negatives (patients without fracture)	6 studies 49855 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	very serious [a]	not serious	none	596 (582 to 601)	⨁⨁◯◯ LOW
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								314 (309 to 328)	

Explanations

a. Studies were downgraded by one increment for inconsistency (was assessed by inspection of the sensitivity/specificity RevMan 5.4 plots).

b. Downgrading by one increment was applied for confidence intervals 10-20% or by two increments for confidence intervals more than 20%.

MOF: FRAX without BMD at 20% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.16 (95% CI: 0.13 to 0.20)
Specificity (median)	0.93 (95% CI: 0.93 to 0.94)

Prevalences (median)	9%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 9%	
True positives (patients with fracture)	3 studies 3226 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	serious [a]	not serious	none	14 (12 to 18)	⨁⨁⨁◯ MODERATE
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								76 (72 to 78)	
True negatives (patients without fracture)	3 studies 43580 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	serious [a]	not serious	none	846 (846 to 855)	⨁⨁⨁◯ MODERATE
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								64 (55 to 64)	

Explanations

a. Studies were downgraded by one increment for inconsistency (was assessed by inspection of the sensitivity/specificity RevMan 5.4 plots).

MOF: FRAX without BMD at 30% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.04 (95% CI: 0.03 to 0.11)
Specificity (median)	0.99 (95% CI: 0.98 to 0.99)

Prevalences (median)	9%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 9%	
True positives (patients with fracture)	3 studies 3227 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	4 (3 to 10)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								86 (80 to 87)	
True negatives (patients without fracture)	3 studies 43579 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	901 (892 to 901)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								9 (9 to 18)	

MOF: FRAX with BMD at 10% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.62 (95% CI: 0.52 to 0.70)
Specificity (median)	0.73 (95% CI: 0.72 to 0.75)

Prevalences (median)	9%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 9%	
True positives (patients with fracture)	7 studies 4706 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	serious [a]	serious [b]	none	56 (47 to 63)	⨁⨁◯◯ LOW
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								34 (27 to 43)	
True negatives (patients without fracture)	7 studies 52204 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	very serious [a]	not serious	none	664 (655 to 683)	⨁⨁◯◯ LOW
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								246 (227 to 255)	

Explanations

a. Studies were downgraded by one increment for inconsistency (was assessed by inspection of the sensitivity/specificity RevMan 5.4 plots).

b. Downgrading by one increment was applied for confidence intervals 10-20% or by two increments for confidence intervals more than 20%.

MOF: FRAX with BMD at 20% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.19 (95% CI: 0.17 to 0.21)
Specificity (median)	0.94 (95% CI: 0.93 to 0.94)

Prevalences (median)	10%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 10%	
True positives (patients with fracture)	6 studies 10685 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	19 (17 to 21)	⨁⨁⨁⨁ HIGH
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								81 (79 to 83)	
True negatives (patients without fracture)	6 studies 98036 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	842 (833 to 842)	⨁⨁⨁⨁ HIGH
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								58 (58 to 67)	

MOF: FRAX with BMD at 30% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.06 (95% CI: 0.04 to 0.08)
Specificity (median)	0.98 (95% CI: 0.98 to 0.99)

Prevalences (median)	7.5%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 7.5%	
True positives (patients with fracture)	3 studies 3178 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	5 (3 to 6)	⨁⨁⨁⨁ HIGH
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								70 (69 to 72)	
True negatives (patients without fracture)	3 studies 43628 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	907 (907 to 916)	⨁⨁⨁⨁ HIGH
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								18 (9 to 18)	

HIP: FRAX without BMD at 3% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.59 (95% CI: 0.55 to 0.64)
Specificity (median)	0.81 (95% CI: 0.79 to 0.82)

Prevalences (median)	1.5%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 1.5%	
True positives (patients with fracture)	6 studies 8118 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	very serious [a]	serious [b]	none	9 (8 to 10)	⨁◯◯◯ VERY LOW
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								6 (5 to 7)	
True negatives (patients without fracture)	6 studies 916671 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	very serious [a]	not serious	none	803 (778 to 808)	⨁⨁◯◯ LOW
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								182 (177 to 207)	

Explanations

a. Studies were downgraded by one increment for inconsistency (was assessed by inspection of the sensitivity/specificity RevMan 5.4 plots).

b. Downgrading by one increment was applied for confidence intervals 10-20% or by two increments for confidence intervals more than 20%.

HIP: FRAX without BMD at 5% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.47 (95% CI: 0.42 to 0.53)
Specificity (median)	0.82 (95% CI: 0.82 to 0.83)

Prevalences (median)	4%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 4%	
True positives (patients with fracture)	6 studies 8497 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	very serious [a]	serious [b]	none	19 (17 to 21)	⨁◯◯◯ VERY LOW
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								21 (19 to 23)	
True negatives (patients without fracture)	6 studies 924487 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	very serious [a]	not serious	none	787 (787 to 797)	⨁⨁◯◯ LOW
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								173 (163 to 173)	

Explanations

a. Studies were downgraded by one increment for inconsistency (was assessed by inspection of the sensitivity/specificity RevMan 5.4 plots).

b. Downgrading by one increment was applied for confidence intervals 10-20% or by two increments for confidence intervals more than 20%.

HIP: FRAX with BMD at 3% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.57 (95% CI: 0.50 to 0.63)
Specificity (median)	0.80 (95% CI: 0.79 to 0.80)

Prevalences (median)	6%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 6%	
True positives (patients with fracture)	6 studies 3045 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	serious [a]	none	34 (30 to 38)	⨁⨁⨁◯ MODERATE
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								26 (22 to 30)	
True negatives (patients without fracture)	6 studies 100431 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	747 (743 to 752)	⨁⨁⨁⨁ HIGH
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								193 (188 to 197)	

Explanations

a. Downgrading by one increment was applied for confidence intervals 10-20% or by two increments for confidence intervals more than 20%.

HIP: FRAX with BMD at 5% used to diagnose fracture in fracture-free or fractured patients

Sensitivity (median)	0.43 (95% CI: 0.35 to 0.51)
Specificity (median)	0.86 (95% CI: 0.84 to 0.88)

Prevalences (median)	6%		

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 6%	
True positives (patients with fracture)	5 studies 1372 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	serious [a]	serious [b]	none	26 (21 to 31)	⨁⨁◯◯ LOW
False negatives (patients incorrectly classified as not having fracture)								34 (29 to 39)	
True negatives (patients without fracture)	5 studies 53089 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious	not serious	serious [a]	not serious	none	808 (790 to 827)	⨁⨁⨁◯ MODERATE
False positives (patients incorrectly classified as having fracture)								132 (113 to 150)	

Explanations

a. Studies were downgraded by one increment for inconsistency (was assessed by inspection of the sensitivity/specificity RevMan 5.4 plots).

b. Downgrading by one increment was applied for confidence intervals 10-20% or by two increments for confidence intervals more than 20%.

Appendice F. Lista degli studi inclusi.

Dalla search:

FRAX

1. Azagra R, Zwart M, Encabo G, Aguyé A, Martin-Sánchez JC, Puchol-Ruiz N, Gabriel-Escoda P, Ortiz-Alinque S, Gené E, Iglesias M, Moriña D, Diaz-Herrera MA, Utzet M, Manresa JM; GROIMAP study group. Rationale of the Spanish FRAX model in decision-making for predicting osteoporotic fractures: an update of FRIDEX cohort of Spanish women. BMC Musculoskelet Disord. 2016 Jun 17;17:262. doi: 10.1186/s12891-016-1096-6. PMID: 27317560; PMCID: PMC4912785.
2. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. J Bone Miner Res. 2011 Feb;26(2):420-7. doi: 10.1002/jbmr.215. PMID: 20721930.
3. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Felsenberg D, Reid DM, Glüer CC, Roux C. FRAX®: prediction of major osteoporotic fractures in women from the general population: the OPUS study. PLoS One. 2013 Dec 30;8(12):e83436. doi: 10.1371/journal.pone.0083436. PMID: 24386199; PMCID: PMC3875449.
4. Chandran M, McCloskey EV, Thu WPP, Logan S, Hao Y, Tay D, Ang WC, Aung TKK, Choo KS, Ali A, Yan SX, Huang XF, Liu XM, Yong EL, Lekamwasam S. FRAX® based intervention thresholds for management of osteoporosis in Singaporean women. Arch Osteoporos. 2018 Nov 19;13(1):130. doi: 10.1007/s11657-018-0542-5. PMID: 30456726.
5. Cherian KE, Kapoor N, Shetty S, Naik D, Thomas N, Paul TV. Evaluation of Different Screening Tools for Predicting Femoral Neck Osteoporosis in Rural South Indian Postmenopausal Women. J Clin Densitom. 2018 Jan-Mar;21(1):119-124. doi: 10.1016/j.jocd.2017.08.002. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28958825.
6. Cheung EY, Bow CH, Cheung CL, Soong C, Yeung S, Loong C, Kung A. Discriminative value of FRAX for fracture prediction in a cohort of Chinese postmenopausal women. Osteoporos Int. 2012 Mar;23(3):871-8. doi: 10.1007/s00198-011-1647-5. Epub 2011 May 12. PMID: 21562875.
7. Cheung E, Cheung CL, Kung AW, Tan KC. Possible FRAX-based intervention thresholds for a cohort of Chinese postmenopausal women. Osteoporos Int. 2014 Mar;25(3):1017-23. doi: 10.1007/s00198-013-2553-9. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24196720.
8. Tebé Cordomí C, Del Río LM, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, Espallargues M. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. J Clin Densitom. 2013 Apr-Jun;16(2):231-7. doi: 10.1016/j.jocd.2012.05.007. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22748778.
9. Crandall CJ, Larson J, Gourlay ML, Donaldson MG, LaCroix A, Cauley JA, Wactawski-Wende J, Gass ML, Robbins JA, Watts NB, Ensrud KE. Osteoporosis screening in postmenopausal women 50 to 64 years old: comparison of US Preventive Services Task Force strategy and two traditional strategies in the Women's Health Initiative. J Bone Miner Res. 2014 Jul;29(7):1661-6. doi: 10.1002/jbmr.2174. PMID: 24431262; PMCID: PMC4117254.
10. Crandall CJ, Schousboe JT, Morin SN, Lix LM, Leslie W. Performance of FRAX and FRAX-Based Treatment Thresholds in Women Aged 40 Years and Older: The Manitoba BMD Registry. J Bone Miner Res. 2019 Aug;34(8):1419-1427. doi: 10.1002/jbmr.3717. Epub 2019 May 17. PMID: 30920022.

11. Czerwiński E, Borowy P, Kumorek A, Amarowicz J, Górkiewicz M, Milert A. Fracture risk prediction in outpatients from Krakow Region using FRAX tool versus fracture risk in 11-year follow-up. Ortop Traumatol Rehabil. 2013 Nov-Dec;15(6):617-28. doi: 10.5604/15093492.1091517. PMID: 24662908.
12. El Maghraoui A, Sadni S, Jbili N, Rezqi A, Mounach A, Ghozlani I. The discriminative ability of FRAX, the WHO algorithm, to identify women with prevalent asymptomatic vertebral fractures: a cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord. 2014 Nov 4;15:365. doi: 10.1186/1471-2474-15-365. PMID: 25366306; PMCID: PMC4226884.
13. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, Cauley JA, Hillier TA, Browner WS, Cummings SR; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? Arch Intern Med. 2009 Dec 14;169(22):2087-94. doi: 10.1001/archinternmed.2009.404. PMID: 20008691; PMCID: PMC2811407.
14. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. Bone. 2012 Jan;50(1):373-7. doi: 10.1016/j.bone.2011.11.006. Epub 2011 Nov 20. PMID: 22129640.
15. Henry MJ, Pasco JA, Merriman EN, Zhang Y, Sanders KM, Kotowicz MA, Nicholson GC. Fracture risk score and absolute risk of fracture. Radiology. 2011 May;259(2):495-501. doi: 10.1148/radiol.10101406. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21292868.
16. Indhavivadhana S, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Tanmahasamut P, Leerasiri P. Validation of osteoporosis risk assessment tools in middle-aged Thai women. Climacteric. 2016 Dec;19(6):588-593. doi: 10.1080/13697137.2016.1231176. Epub 2016 Sep 24. PMID: 27667093.
17. Kharroubi A, Saba E, Ghannam I, Darwish H. Evaluation of the validity of osteoporosis and fracture risk assessment tools (IOF One Minute Test, SCORE, and FRAX) in postmenopausal Palestinian women. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):6. doi: 10.1007/s11657-016-0298-8. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28013446.
18. Kral R, Osima M, Borgen TT, Vestgaard R, Richardsen E, Bjørnerem Å. Increased cortical porosity and reduced cortical thickness of the proximal femur are associated with nonvertebral fracture independent of Fracture Risk Assessment Tool and Garvan estimates in postmenopausal women. PLoS One. 2017 Sep 25;12(9):e0185363. doi: 10.1371/journal.pone.0185363. PMID: 28945789; PMCID: PMC5612722.
19. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Selection of women aged 50-64 yr for bone density measurement. J Clin Densitom. 2013 Oct-Dec;16(4):570-8. doi: 10.1016/j.jocd.2013.01.004. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23452870.
20. Liu S, Chen R, Ding N, Wang Q, Huang M, Liu H, Xie Z, Ou Y, Sheng Z. Setting the new FRAX reference threshold without bone mineral density in Chinese postmenopausal women. J Endocrinol Invest. 2020 Jun 3. doi: 10.1007/s40618-020-01315-4. Epub ahead of print. PMID: 32495298.
21. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, Leszczynski P, Sewerynek E, Wichrowska H, Napiorkowska L, Kostyk T, Stuss M, Stepien-Klos W, Golba KS, Drozdzowska B. Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al.-Conformity between methods and their clinical utility. Bone. 2010 Jun;46(6):1661-7. doi: 10.1016/j.bone.2010.02.012. Epub 2010 Feb 13. PMID: 20156606.
22. Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmborg JV, Bech M, Hermann AP, Barkmann R, Glüer CC, Brixen K. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST,

ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. Bone. 2013 Sep;56(1):16-22. doi: 10.1016/j.bone.2013.05.002. Epub 2013 May 10. PMID: 23669650.
23. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? J Bone Miner Res. 2010 Oct;25(10):2101-7. doi: 10.1002/jbmr.106. PMID: 20499352.
24. Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Fracture risk prediction using FRAX®: a 10-year follow-up survey of the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Osteoporos Int. 2011 Dec;22(12):3037-45. doi: 10.1007/s00198-011-1537-x. Epub 2011 Jan 29. PMID: 21279504.
25. Trémollieres FA, Pouillès JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. J Bone Miner Res. 2010 May;25(5):1002-9. doi: 10.1002/jbmr.12. PMID: 20200927; PMCID: PMC3112173.
26. van Geel TA, Eisman JA, Geusens PP, van den Bergh JP, Center JR, Dinant GJ. The utility of absolute risk prediction using FRAX® and Garvan Fracture Risk Calculator in daily practice. Maturitas. 2014 Feb;77(2):174-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.021. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24287178.
27. Villa P, Lassandro AP, Moruzzi MC, Amar ID, Vacca L, Di Nardo F, De Waure C, Pontecorvi A, Scambia G. A non-invasive prevention program model for the assessment of osteoporosis in the early postmenopausal period: a pilot study on FRAX(®) and QUS tools advantages. J Endocrinol Invest. 2016 Feb;39(2):191-8. doi: 10.1007/s40618-015-0341-4. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26141076.
28. Lin J, Yang Y, Fei Q, Zhang X, Ma Z, Wang Q, Li J, Li D, Meng Q, Wang B. Validation of three tools for identifying painful new osteoporotic vertebral fractures in older Chinese men: bone mineral density, Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians, and fracture risk assessment tool. Clin Interv Aging. 2016 Apr 22;11:461-9. doi: 10.2147/CIA.S101078. PMID: 27217730; PMCID: PMC4853018.
29. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, Sewerynek E, Leszczynski P, Wichrowska H, Napiórkowska L, Stuss M, Ptaszek A, Kostyk T, Golba KS, Garbacz W, Drozdzowska B. FRAX calculator and Garvan nomogram in male osteoporotic population. Aging Male. 2014 Sep;17(3):174-82. doi: 10.3109/13685538.2013.875991. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24456527.
30. Zhang X, Lin J, Yang Y, Wu H, Li Y, Yang X, Fei Q. Comparison of three tools for predicting primary osteoporosis in an elderly male population in Beijing: a cross-sectional study. Clin Interv Aging. 2018 Feb 2;13:201-209. doi: 10.2147/CIA.S145741. PMID: 29440880; PMCID: PMC5798543.
31. Bansal B, Mithal A, Chopra SR, Bhanot S, Kuchay MS, Farooqui KJ. Judicious use of DXA-BMD in assessing fracture risk by using clinical risk factors in the Indian population. Arch Osteoporos. 2018 Oct 29;13(1):115. doi: 10.1007/s11657-018-0536-3. PMID: 30374781.
32. Dagan N, Cohen-Stavi C, Leventer-Roberts M, Balicer RD. External validation and comparison of three prediction tools for risk of osteoporotic fractures using data from population based electronic health records: retrospective cohort study. BMJ. 2017 Jan 19;356:i6755. doi: 10.1136/bmj.i6755. PMID: 28104610; PMCID: PMC5244817.
33. Esmaeilzadeh S, Cesme F, Oral A, Yaliman A, Sindel D. The utility of dual-energy X-ray absorptiometry, calcaneal quantitative ultrasound, and fracture risk indices (FRAX® and Osteoporosis Risk Assessment Instrument) for the identification of women with distal forearm

or hip fractures: A pilot study. Endocr Res. 2016 Aug;41(3):248-60. doi: 10.3109/07435800.2015.1120744. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26864472.
34. Fraser LA, Langsetmo L, Berger C, Ioannidis G, Goltzman D, Adachi JD, Papaioannou A, Josse R, Kovacs CS, Olszynski WP, Towheed T, Hanley DA, Kaiser SM, Prior J, Jamal S, Kreiger N, Brown JP, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA, Leslie WD; CaMos Research Group. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos. Osteoporos Int. 2011 Mar;22(3):829-37. doi: 10.1007/s00198-010-1465-1. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21161508; PMCID: PMC5101064.
35. Friis-Holmberg T, Rubin KH, Brixen K, Tolstrup JS, Bech M. Fracture risk prediction using phalangeal bone mineral density or FRAX(®)?-A Danish cohort study on men and women. J Clin Densitom. 2014 Jan-Mar;17(1):7-15. doi: 10.1016/j.jocd.2013.03.014. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23623379.
36. Goldshtein I, Gerber Y, Ish-Shalom S, Leshno M. Fracture Risk Assessment With FRAX Using Real-World Data in a Population-Based Cohort From Israel. Am J Epidemiol. 2018 Jan 1;187(1):94-102. doi: 10.1093/aje/kwx128. PMID: 28520844.
37. Hoff M, Meyer HE, Skurtveit S, Langhammer A, Søgaard AJ, Syversen U, Dhainaut A, Skovlund E, Abrahamsen B, Schei B. Validation of FRAX and the impact of self-reported falls among elderly in a general population: the HUNT study, Norway. Osteoporos Int. 2017 Oct;28(10):2935-2944. doi: 10.1007/s00198-017-4134-9. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28668994.
38. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Independent clinical validation of a Canadian FRAX tool: fracture prediction and model calibration. J Bone Miner Res. 2010 Nov;25(11):2350-8. doi: 10.1002/jbmr.123. Erratum in: J Bone Miner Res. 2017 Nov;32(11):2319. PMID: 20499367.
39. Marques A, Lucas R, Simões E, Verstappen SMM, Jacobs JWG, da Silva JAP. Do we need bone mineral density to estimate osteoporotic fracture risk? A 10-year prospective multicentre validation study. RMD Open. 2017 Sep 26;3(2):e000509. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000509. PMID: 29018567; PMCID: PMC5623321.
40. Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen TV. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram. Osteoporos Int. 2010 May;21(5):863-71. doi: 10.1007/s00198-009-1026-7. Epub 2009 Jul 25. PMID: 19633880.
41. Singh V, Pal AK, Biswas D, Ghosh A, Singh BP. Identification of patients at high risk of fragility fractures in an Indian clinical setting using FRAX. Arch Osteoporos. 2020 Aug 17;15(1):131. doi: 10.1007/s11657-020-00807-3. PMID: 32808058.
42. Su Y, Leung J, Hans D, Lamy O, Kwok T. The added value of trabecular bone score to FRAX® to predict major osteoporotic fractures for clinical use in Chinese older people: the Mr. OS and Ms. OS cohort study in Hong Kong. Osteoporos Int. 2017 Jan;28(1):111-117. doi: 10.1007/s00198-016-3741-1. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27565645.
43. Yu R, Leung J, Woo J. Sarcopenia combined with FRAX probabilities improves fracture risk prediction in older Chinese men. J Am Med Dir Assoc. 2014 Dec;15(12):918-23. doi: 10.1016/j.jamda.2014.07.011. Epub 2014 Sep 24. PMID: 25262197.

FRAHS

1. Francesco L, Elisa B, Raffaella M, Alessandro P, Iacopo C, Giampiero M, Bruno F, Daniel PA, Luisa BM, Claudio C. Assessing Risk of Osteoporotic Fractures in Primary Care: Development and Validation of the FRA-HS Algorithm. Calcif Tissue Int. 2017 Jun;100(6):537-549. doi: 10.1007/s00223-016-0230-7. Epub 2017 Feb 3. Erratum in: Calcif Tissue Int. 2017 Jun;100(6):550. PMID: 28160026.

DeFRA

1. Bonaccorsi G, Messina C, Cervellati C, Maietti E, Medini M, Rossini M, Massari L, Greco P. Fracture risk assessment in postmenopausal women with diabetes: comparison between DeFRA and FRAX tools. Gynecol Endocrinol. 2018 May;34(5):404-408. doi: 10.1080/09513590.2017.1407308. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29172781.
2. Bonaccorsi G, Fila E, Cervellati C, Romani A, Giganti M, Rossini M, Greco P, Massari L. Assessment of Fracture Risk in A Population of Postmenopausal Italian Women: A Comparison of Two Different Tools. Calcif Tissue Int. 2015 Jul;97(1):50-7. doi: 10.1007/s00223-015-0009-2. Epub 2015 May 5. PMID: 25939647.

Da LG NICE

1. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. BMJ. 2009 Nov 19;339:b4229. doi: 10.1136/bmj.b4229. PMID: 19926696; PMCID: PMC2779855.
2. Tanaka S, Yoshimura N, Kuroda T, Hosoi T, Saito M, Shiraki M. The Fracture and Immobilization Score (FRISC) for risk assessment of osteoporotic fracture and immobilization in postmenopausal women--A joint analysis of the Nagano, Miyama, and Taiji Cohorts. Bone. 2010 Dec;47(6):1064-70. doi: 10.1016/j.bone.2010.08.019. Epub 2010 Sep 8. PMID: 20832514.
3. Sambrook PN, Flahive J, Hooven FH, Boonen S, Chapurlat R, Lindsay R, Nguyen TV, Díez-Perez A, Pfeilschifter J, Greenspan SL, Hosmer D, Netelenbos JC, Adachi JD, Watts NB, Cooper C, Roux C, Rossini M, Siris ES, Silverman S, Saag KG, Compston JE, LaCroix A, Gehlbach S. Predicting fractures in an international cohort using risk factor algorithms without BMD. J Bone Miner Res. 2011 Nov;26(11):2770-7. doi: 10.1002/jbmr.503. PMID: 21887705; PMCID: PMC4881744.
4. Cummins NM, Poku EK, Towler MR, O'Driscoll OM, Ralston SH. clinical risk factors for osteoporosis in Ireland and the UK: a comparison of FRAX and QFractureScores. Calcif Tissue Int. 2011 Aug;89(2):172-7. doi: 10.1007/s00223-011-9504-2. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21647704.

Evidence to Decision Framework

CLINICAL QUESTION 2: QUALI CARATTERISTICHE OPERATIVE E APPLICABILITÀ MOSTRANO GLI STRUMENTI DIAGNOSTICI/ALGORITMI DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO?

POPOLAZIONE:	Pazienti con frattura non derivante da un trauma efficiente o non fratturati
INTERVENTO:	FRAX, con o senza BMD DeFRA FRAHS
CONFRONTO:	Comparazione dei tools sopra citati
ESITI PRINCIPALI:	- Discriminazione, calibrazione - Sensibilità, specificità - Area sotto la curva
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	Popolazione, SSN: • organizzazione ed erogazione dei servizi per la gestione dei pazienti con frattura da fragilità.
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno (Prof.ssa Brandi, Prof.ssa Michieli, Prof. Frediani sono tra gli autori dell'articolo relativo al FRAHS. Il Prof. Rossini è tra gli autori dei due articoli relativi al DeFRA e tra gli autori dell'articolo n.3 estratto dalla Linea Guida NICE). Membri assenti: Nessuno

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Nella valutazione del rischio di nuova frattura da fragilità, esistono percorsi diversi per i pazienti che hanno già sostenuto una precedente frattura da fragilità e per quelli con altri fattori di rischio clinici. Una valutazione del rischio di fratture future includerà il test BMD per una percentuale significativa di pazienti con fratture, in particolare quelli di età inferiore ai 75 anni. Per i pazienti che hanno subito fratture non vertebrali, l'imaging spinale può identificare fratture vertebrali in precedenza non diagnosticate/non riconosciute, che hanno implicazioni sul futuro rischio di fratture. Dovrebbero essere intraprese ulteriori indagini anche per individuare eventuali cause secondarie di bassa massa ossea. Così. pazienti fratturati con osteoporosi/bassa massa ossea dovrebbero essere trattati con medicinali per l'osteoporosi in conformità con le linee guida di gestione nazionali/regionali/locali Dovrebbero essere presi in considerazione sia la necessità di un intervento non farmacologico che l'identificazione dei fattori di rischio legati allo stile di vita. Uno degli strumenti più utilizzati a livello internazionale per la valutazione del rischio è il **FRAX**, sviluppato dall'OMS presso l'Università di Sheffield, nel Regno Unito, e disponibile online (http://www.shef.ac.uk/FRAX). Tale strumento è stato validato esternamente in coorti indipendenti (Kanis, 2007) e calibrato sull'epidemiologia della frattura in 67 paesi che coprono oltre l'80% della popolazione mondiale a rischio (Kanis, 2016). Attualmente, il calcolo del FRAX si basa su genere, età, indice di massa corporea (BMI) e su un numero di variabili dicotome tra cui: ● Storia personale di frattura da fragilità (per la quale la probabilità di frattura raddoppia con una precedente storia di frattura); ● Storia genitoriale di frattura del femore prossimale; ● Attuale uso di tabacco; ● Uso prolungato di glucocorticoidi; ● Artrite reumatoide; ● Cause secondarie di osteoporosi (ad esempio diabete di tipo I insulino-dipendente, osteogenesi imperfetta negli adulti, ipertiroidismo di lunga durata non trattato, ipogonadismo o menopausa precoce; malnutrizione cronica o malassorbimento; malattia epatica cronica) ● Consumo di alcol ≥ 3 unità al giorno (Mitchell, 2013). Per questi molteplici limiti il FRAX in Italia è utilizzato poco e sempre meno (Borgström, 2020), anche perché in Italia è disponibile un'alternativa, il **DeFRA**, algoritmo più dettagliato, più aggiornato e più coerente con le indicazioni delle Autorità Sanitarie italiane. Una versione più dettagliata del FRAX, il DeFRA, è stata sviluppata in Italia dalla Società Italiana per Osteoporosi, Metabolismo Minerale e Malattie dell'Osso (SIOMMMS) in collaborazione con la Società Italiana di Reumatologia (SIR) (Adami, 2010). Il DeFRA, disponibile online (https://defra-osteoporosi.it/) per tutti i medici, consente l'uso di variabili graduate (non dicotomiche) per alcuni fattori di rischio, come ad esempio il numero delle pregresse fratture da fragilità, e distingue il sito delle fratture (vertebrali, femorali o non vertebrali-non femorali). Inoltre, comprende la misura della BMD della colonna vertebrale oltre che di quella del femore. L'algoritmo DeFRA è stato recentemente aggiornato (DeFRAcalc79) sulla base delle ultime indicazioni delle Autorità Sanitarie italiane. In questa versione del tool di calcolo sono stati rivisti alcuni fattoriali dell'algoritmo matematico e sono stati considerati i nuovi fattori di rischio per frattura ed i criteri per il trattamento farmacologico sulla base della Nota 79 dell'AIFA (http://www.agenziafarmaco.gov.it/content /nota-79) che regola la rimborsabilità del farmaco.	

	L'algoritmo DeFRACalc79 tiene in considerazione numerose variabili cliniche oltre al dato densitometrico: ● T-score femore e/o T-score colonna lombare; ● Sesso; ● Stato menopausale; ● Età; ● Peso e altezza; ● Storia familiare di frattura del femore o di vertebra; ● Pregresse fratture vertebrali o femorali da fragilità (come variabile semiquantitativa: Nessuna, 1, 2, >2, nuova frattura nonostante il trattamento con farmaci anti-osteoporotici per almeno 12 mesi con sufficiente aderenza al trattamento); ● Pregresse fratture non vertebrali non femorali; ● Assunzione di terapia ormonale adiuvante per il carcinoma mammario o prostatico; ● Assunzione di terapia con corticosteroidi (> 3 o ≥12 mesi, più di 5 mg di prednisone o equivalente/die); ● Presenza di comorbosità che inducono un aumentato rischio di fratture (artrite reumatoide e altre malattie del tessuto connettivo, malattia polmonare ostruttiva cronica, malattie infiammatorie intestinali, morbo di Parkinson, sclerosi multipla, infezione da virus dell'immunodeficienza umana, diabete e grave handicap fisico). Un altro algoritmo validato e adattato rispetto al modello FRAX per la valutazione del rischio di fratture è il punteggio **FRActure Health Search** (FRA-HS), che basa il calcolo dei vari indicatori sulla popolazione di riferimento del data base Health Search, interamente alimentato da dati sulla popolazione italiana afferente ai medici di medicina generale (SIMG Sicilia, 2016). Ogni fattore di rischio come genere, età, fumo, BMI, abuso di alcool, precedente frattura osteoporotica, artrite reumatoide, osteoporosi secondaria, uso di corticosteroidi a lungo termine veniva registrato e quindi associato, considerando la mortalità, al rischio di frattura osteoporotica.	

Accuratezza del test

Quanto è accurato il test?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto inaccurato ○ Inaccurato ●Accurato ○ Molto accurato i ○ Variabile ○ Non so	La valutazione del rischio e dell'appropriatezza terapeutica dovrebbe essere effettuata attraverso un adeguato strumento, quale un algoritmo ampiamente validato in letteratura, o il FRAX, oppure un algoritmo da esso derivato, quale il DeFRA. È stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 14 settembre 2011, per l'aggiornamento del medesimo Quesito Clinico elaborato dalla LG NICE (UK, CG146) che interessava lo strumento FRAX, al 7 dicembre 2020, da cui sono stati individuati 3441 records. La ricerca è stata realizzata impiegando le stesse banche dati, all'8 dicembre 2020, per i tool di predizione DeFRA e FRA-HS, da cui sono emersi 93 studi. Sono stati selezionati 50 studi osservazionali che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto: 47 articoli per il FRAX, 2 studi per il DeFRA, 1 studio per il FRA-HS.	I test FRAX e FRAHS risultano accurati considerando l'intera popolazione mentre la capacità discriminante del DeFRA nel predire MOF, nelle donne e in generale nei soggetti diabetici, risulta essere superiore rispetto allo strumento FRAX. Così, per questo strumento, il giudizio dell'accuratezza è molto accurato.

Discriminazione, Calibrazione

La discriminazione permette di distinguere tra pazienti ad alto rischio o basso rischio. Per misurare la discriminazione si considera la sensibilità rispetto a 1-specificità. Si otterrà la curva delle caratteristiche operative (ROC), in grado di rappresentare graficamente le caratteristiche operative del test in funzione della soglia discriminante. La capacità discriminatoria sarà così tanto peggiore quanto più l'area sottesa alla curva ROC si avvicina a 0.5.

La calibrazione compara il rischio "previsto" rispetto al rischio "osservato" di frattura in una popolazione di fratturati e non. Di seguito i risultati dei modelli di calibrazione per gli strumenti in esame, sebbene alcuni studi mostrino risultati contrastanti.

FRAX

Goldshtein 2018: sottostima delle fratture osservate rispetto alle attese dallo strumento FRAX, sia per le maggiori osteoporotiche che per la frattura del femore prossimale.

Table 3. Discrimination and Calibration of the FRAX Score (Calculated Without Inclusion of Bone Mineral Density Data) in the Prediction of Major Osteoporotic and Hip Fractures, Maccabi Healthcare Services (n = 141,320), Israel, 2004

Participant Group	No. of Persons	Major Osteoporotic Fracture				Hip Fracture			
		AUC	*P* Value	% Observed	% Expected	AUC	*P* Value	% Observed	% Expected
Total population	141,320	0.65		13.5	6.9	0.82		2.9	2.2
Age group, years			0.01				<0.001		
≥70	26,615	0.57		26.0	16.1	0.64		10.1	8.1
<70	114,705	0.59		10.6	4.8	0.72		1.2	0.9
Osteoporosis treatment			0.56				<0.001		
Treated patients[a]	28,471	0.63		21.9	9.1	0.75		5.0	3.4
Others	112,849	0.64		11.3	6.4	0.83		2.4	1.9
Diabetes status			0.12				<0.001		
Diabetic patients	19,853	0.64		17.1	8.7	0.77		5.0	3.2
Others	121,467	0.65		12.9	6.6	0.82		2.6	2.1

Abbreviations: AUC, area under the receiver operating characteristic curve; BMD, bone mineral density; FRAX, Fracture Risk Assessment Tool.
[a] At least 3 years of dispensation of antiosteoporosis medication, including post–index date.

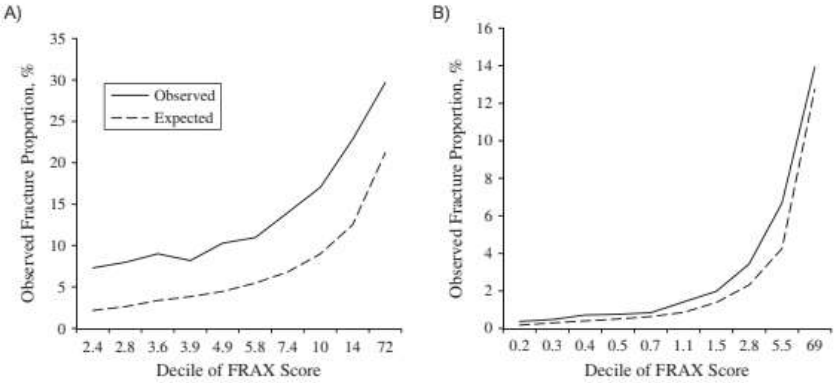


Figure 1. Proportion of patients with a specified fracture event, by decile of Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) score, among members of the Maccabi Healthcare Services health maintenance organization (n = 141,320), Israel, 2004. A) Major osteoporotic fracture; B) hip fracture.

Crandall 2019: buona calibrazione del tool FRAX (con e senza BMD) per la valutazione del rischio di frattura maggiore osteoporotica o del femore prossimale a 10 anni, cosi come tra i diversi strati di età.

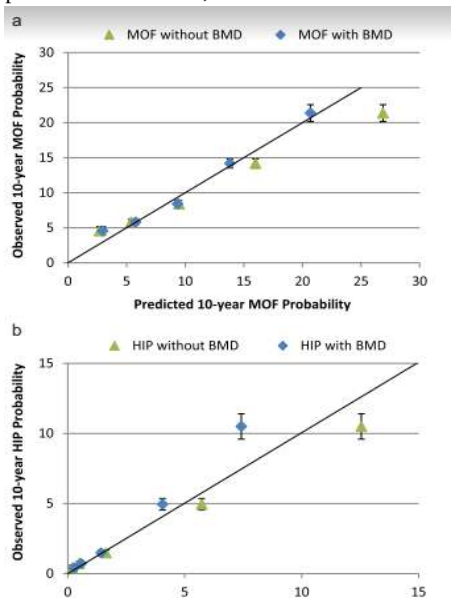


Fig. 2. (*A*) Calibration of Canadian Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) with and without bone mineral density (BMD) information for the prediction of major osteoporotic fractures (MOF) during 10 years of follow-up. (*B*) Calibration of Canadian Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) with and without bone mineral density (BMD) information for the prediction of hip fracture during 10 years of follow-up.

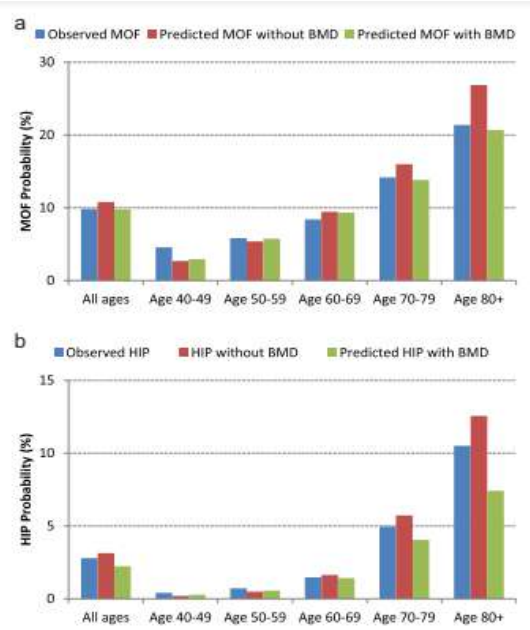


Fig. 3. (*A*) Calibration of Canadian Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) with and without bone mineral density (BMD) information for the prediction of major osteoporotic fractures (MOF) during 10 years of follow-up, by age. (*B*) Calibration of Canadian Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) with and without bone mineral density (BMD) information for the prediction of hip fracture during 10 years of follow-up, by age.

FRA-HS

Lapi 2017: l'algoritmo, applicato alla "Mille in Rete" coorte di validazione (database) mostra una più alta capacità discriminatoria per la valutazione del rischio di frattura del femore/femore prossimale rispetto alle fratture maggiori osteoporotiche.

Table 6 Discrimination measures for predictive model for hip/femur fractures (Model 1) or overall major osteoporotic fractures (Model 2): "Mille in Rete" validation dataset

	Model 1	Model 2
Total		
Psuedo R^2 (%)	48.26 (49.28–50.12)	22.97 (21.37–23.97)
AUC	0.85 (0.84–086)	0.7 (0.69–0.71)
Men		
Pseudo R^2 (%)	36.91 (2.64–34.12)	8.42 (7.33–9.53)
AUC	0.74 (0.71–0.77)	0.66 (0.64–0.67)
Woman		
Pseudo R^2 (%)	47.51 (45.08–47.33)	16.97 (16.54–18.01)
AUC	0.83 (0.82–0.84)	0.73 (0.72–0.73)

Sensibilità e specificità dello strumento FRAX

È stata valutata la validità del tool di predizione del rischio di frattura, riportando le caratteristiche operative di sensibilità e specificità. Ciò ha permesso di determinare la capacità predittiva dell'algoritmo valutando il rischio predetto di frattura a 10 anni (maggiore osteoporotica o del femore prossimale) rispetto alle fratture realmente osservate.

Aggiornando il Quesito Clinico del NICE (UK, CG146), sono state considerate diverse soglie, sia per le fratture maggiori osteoporotiche che per la frattura del femore prossimale, quali 3%, 5%, 10%, 20% e 30%.

In generale si osserva come all'aumentare del cut-off (dal 3% al 30%) si registri una riduzione della sensibilità ed un aumento della specificità, i cui valori delle caratteristiche operative si mostrano solitamente più elevati considerando il FRAX con BMD rispetto all'applicazione del FRAX senza BMD.

Fratture maggiori osteoporotiche

cut-off FRAX	SE, SP a 3%		SE, SP a 5%		SE, SP a 10%		SE, SP a 20%		SE, SP a 30%	
	con BMD	senza BMD	con BMD	senza BMD	con BMD	senza BMD	con BMD	senza BMD	con BMD	senza BMD
Donne	67 [30-93] 75 [63-84]	57-85 [49-90] 34-79 [23-82]	66 [57-73] 71 [67-74]	34 [27-42] 89 [86-91]	42-97 [28-98] 15-84 [14-88]	46-100 [31-100] 0-77 [0-81]	8-41 [2-44] 81-97 [80-98]	8 [2-20] 95 [93-97]	- 99 [97-100]	4 [0-14] 99 [98-100]
Popolazione	-	52 [42-61] 69 [58-79]	-	35 [26-44] 81 [71-89]	53-68 [49-70] 60-72 [60-73]	24-65 [16-67] 59-93 [59-97]	18-28 [15-30] 91-94 [90-94]	16-29 [13-31] 88-93 [87-94]	6-9 [4-11] 98 [98-99]	4-10 [3-11] 97-99 [97-99]
Totale	67 [30-93] 75 [63-84]	52-85 [42-90] 34-79 [23-82]	66 [57-73] 71 [67-74]	34-35 [26-44] 81-89 [71-91]	42-97 [28-98] 15-84 [14-88]	24-100 [16-100] 0-93 [0-97]	8-41 [2-44] 81-97 [80-98]	8-29 [2-31] 88-95 [87-97]	0-9 [0-11] 98-99 [97-100]	4-10 [0-14] 97-99 [97-100]

Frattura del femore prossimale

cut-off FRAX	SE, SP a 3%		SE, SP a 5%		SE, SP a 10%
	con BMD	senza BMD	con BMD	senza BMD	con BMD
Donne	43-62 [28-64] 72-87 [69-89]	8-77 [0-82] 39-100 [36-100]	29-76 [19-80] 63-91 [61-94]	42-78 [41-82] 50-92 [49-92]	33 [28-39] 86 [85-87]
Popolazione	63-77 [55-81] 72-80 [72-81]	26-78 [18-81] 64-90 [64-96]	43-66 [35-70] 83-89 [83-90]	22-65 [14-69] 77-97 [77-99]	-
Totale	43-77 [28-81] 72-87 [69-89]	8-78 [0-82] 39-100 [36-100]	29-76 [19-80] 63-91 [61-94]	22-78 [14-82] 50-97 [49-99]	33 [28-39] 86 [85-87]

Area sotto la curva (AUC)

L'area sotto la curva (AUC) rappresenta sinteticamente l'abilità discriminatoria del test diagnostico. Tanto più l'AUC si avvicina all'unità, quanto più è la capacità discriminatoria.

Nella seguente tabella si riportano gli AUC e i rispettivi intervalli di confidenza per gli strumenti di valutazione del rischio FRAX, FRA-HS e DeFRA. Nel caso in cui siano stati valutati più studi, è stato riportato il range (minimo e massimo) dei valori ottenuti, sia per il valore dell'AUC che per i rispettivi intervalli di confidenza.

Comparando i livelli di AUC per i tre strumenti di valutazione del rischio, risulta come per tutti gli strati della popolazione il FRAX abbia una capacità discriminatoria maggiore (di rischio di frattura maggiore osteoporotica o di frattura del femore prossimale a 10 anni) rispetto all'algoritmo italiano FRA-HS. Tuttavia, considerando la stima meta-analitica dell'algoritmo FRAX, la capacità discriminatoria nel predire MOF nelle donne risulta essere superiore nell'algoritmo italiano DeFRA (71 [68-74] vs 74 [69-80]) che rappresenta, tuttavia, una ulteriore elaborazione del FRAX da cui deriva.

Popolazione	FRAX		FRA-HS	DeFRA
DONNE	MOF con BMD	59-88 [54-88]		74 [69-80]
	MOF senza BMD	50-78 [57-80]	58 [54-62]	
	HIP con BMD	70-93 [61-100]		
	HIP senza BMD	60-86 [56-100]	74 [67-81]	
UOMINI	MOF con BMD	57-85 [41-88]		
	MOF senza BMD	55-81 [55-85]	48 [42-54]	
	HIP con BMD	75-90 [72-93]		
	HIP senza BMD	57-93 [57-95]	54 [39-69]	
POPOLAZIONE	MOF con BMD	54-78 [59-82]		
	MOF senza BMD	60-78 [57-82]		
	HIP con BMD	76-83 [69-89]		
	HIP senza BMD	70-86 [66-90]		
TOTALE	MOF con BMD	57-88 [41-88]		
	MOF senza BMD	55-81 [55-85]	65 [61-69]	
	HIP con BMD	70-93 [61-100]		
	HIP senza BMD	57-93 [56-100]	73 [66-80]	

Considerando la specifica popolazione diabetica, risulta come lo strumento italiano DeFRA abbia una più elevata capacità discriminatoria del rischio di frattura maggiore osteoporotica a 10 anni rispetto al tool FRAX.

Popolazione	FRAX		DeFRA
DIABETICI	MOF con BMD	73 [60-87]	89 [78-100]

Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica

Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ●Moderata Alta ○ Nessuno studio incluso	La qualità (rischio di bias) misurata con lo strumento QUADAS – 2 è riportata in Appendice D. Il rischio di bias relativo: - alla selezione dei pazienti è alto per sei studi (Esmaelizadeh 2016, Sandhu 2010, Lin 2016, Bonaccorsi 2017, Kral 2017, Cummins 2011) e non chiaro o basso per i restanti; - al test indice ed al test di riferimento e la valutazione del flusso/timing risultano essere sempre bassi. L'applicabilità risulta essere: - non chiara per sei studi (Cummins 2011, Bonaccorsi 2017, Lin 2016, Pluskewicz 2014, Sandhu 2010, Esmaelizadeh 2016) e positiva per i restanti; - per il test indice ed il test di riferimento sempre positiva. Per quanto riguarda la valutazione dell'accuratezza diagnostica, come riportato nelle Summary of Findings Tables di Appendice E incentrate sullo strumento FRAX, risulta un'accuratezza elevata per: -FRAX senza BMD valutazione delle fratture maggiori osteoporotiche, cut-off al 30%; -FRAX con BMD valutazione delle fratture maggiori osteoporotiche, cut-off al 20%; -FRAX con BMD valutazione delle fratture maggiori osteoporotiche, cut-off al 30%; -FRAX con BMD valutazione della frattura di femore prossimale, cut-off al 3% (solamente per la specificità). Risulta invece un'accuratezza moderata per: -FRAX senza BMD valutazione delle fratture maggiori osteoporotiche, cut-off al 5%; -FRAX senza BMD valutazione delle fratture maggiori osteoporotiche, cut-off al 20%; -FRAX con BMD valutazione delle fratture maggiori osteoporotiche, cut-off al 3% (solamente per la sensibilità); -FRAX con BMD valutazione della frattura di femore prossimale, cut-off al 5%.	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ●Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 50 records. Non sono stati individuati records eleggibili per il dominio d'interesse.	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ●È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore di interventi che favoriscano la valutazione del rischio di frattura (maggiore osteoporotica o del femore prossimale) come evidenziato dalla ricerca in letteratura.	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ●Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 135 records relativi alla costo-efficacia della valutazione del rischio di frattura (maggiore osteoporotica o del femore prossimale) a 10 anni per gli strumenti di predizione FRAX, FRA-HS, DeFRA. Non sono stati individuati records eleggibili per il dominio d'interesse. L'applicazione degli algoritmi diagnostici genera notevoli benefici, dovuti all'intervento precoce ed alla prevenzione delle fratture da fragilità. In generale, la valutazione del rischio non richiede alcun costo di accesso e può essere completata durante la consultazione iniziale da parte del medico di famiglia.	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ●Nessuno studio incluso	Le prove relative alle risorse necessarie sono contestualizzate in setting solitamente diversi dal nostro, la qualità delle prove risente quindi di limitata trasferibilità (indirectness), e applicabilità al contesto italiano.	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ●È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 135 records relativi alla costo-efficacia della valutazione del rischio di frattura (maggiore osteoporotica o del femore prossimale) a 10 anni per gli strumenti di predizione FRAX, FRA-HS, DeFRA. Sono stati individuati 7 records per rispondere al quesito d'interesse. Poiché è plausibile che le spese dirette per la prevenzione e il trattamento delle fratture osteoporotiche subiscano un sostanziale incremento, dovuto all'invecchiamento della popolazione e al drammatico aumento del numero di anziani fragili a rischio di cadute e fratture (Cummings, 2002), risulta necessario determinare la costo-efficacia del programma di screening per l'osteoporosi sulla popolazione rispetto all'incidenza di nuove fratture. Lo studio di Turner et al. 2018 condotto sulle donne anziane del Regno Unito dimostra che un programma di screening sistematico basato sulla popolazione per il rischio di nuova frattura rappresenta un intervento altamente costo-efficace. Di fatto, nello studio multicentrico, randomizzato e controllato non in cieco SCOOP (Screening for Prevention of Fractures in Older Women), sono state reclutate 12.483 donne di età compresa tra 70 e 85 anni, successivamente randomizzate al braccio di screening (n=6233), in cui per ogni donna è stato calcolato il rischio di frattura FRAX a 10 anni tenendo conto delle informazioni di base e della BMD misurata da una scansione DXA, o al braccio di controllo (n=6250), in cui sono state considerate le sole informazioni di base e il rischio di frattura non è stato calcolato. Rispettivamente, la stima dei QALY, delle fratture osteoporotiche maggiori (MOF) e delle fratture del femore prossimale prevenute a 5 anni di follow-up in seguito all'intervento di screening risultano pari a 0,0237, 0,0146 e 0,0085 per persona, con stima del rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) pari a £ 2772, £ 4478 e £ 7694 (Tabella 5). **Table 5.** Cost-Effectiveness Results for the Base Case Analysis (Imputed and Full Data) and Sensitivity Analysis |	Incremental cost	95% CI	Incremental effect	95% CI	ICER
---	---	---	---	---	---
Base case analysis					
Cost per QALY—imputed	£66	(−21.7, 153)	0.0237	(−0.0034, 0.0508)	£2772
Osteoporotic fracture prevented	£65	(−23.7, 154.5)	0.0146	(0.00015, 0.029)	£4478
Hip fracture prevented	£65	(−23.4, 154.1)	0.0085	(0.0026, 0.0144)	£7694
Sensitivity analysis					
Cost per QALY—CCA	£99	(3, 196)	0.0214	(−0.0113, 0.054)	£4646
Osteoporotic fracture prevented (CCA set)	£99	(3.2, 195.5)	0.0094	(−0.0073, 0.0262)	£10,564
Hip fracture prevented (CCA set)	£99	(3.4, 195.2)	0.0045	(−0.0018, 0.0108)	£22,067 | CI = confidence interval; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALY = quality adjusted life year; CCA = complete case analysis. A causa della grande variabilità epidemiologica ed economica tra i diversi paesi, le soglie di intervento basate sull'algoritmo di calcolo del rischio di nuova frattura FRAX definite costo-efficaci, risultano essere specifiche per ogni paese (Lippuner 2012). Con l'obiettivo di determinare a quali soglie di rischio di nuova frattura, calcolato tramite l'algoritmo FRAX, l'intervento risulti costo-efficace, si passano di seguito in rassegna i risultati derivanti dagli studi condotti nei diversi paesi. • Nello studio **svizzero** di Lippuner et al. 2012, il rapporto di costo-efficacia dell'**alendronato** è stato confrontato rispetto al non intervento, simulando i costi e i risultati in coorti di donne e uomini di età superiore a 50 anni con diverse probabilità di avere una MOF. Nel calcolo	

dei costi sono state incluse le sole spese mediche dirette. Gli effetti sulla salute sono stati misurati come anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) guadagnati e i risultati sono presentati come ICER. L'intervento con alendronato, mirato a ridurre il rischio di frattura, risulta costo-efficace quando la probabilità di avere una MOF è rispettivamente superiore al 14% (IC 95%: 12-16%) e al 15% (IC 95%: 13-21%) nelle donne e negli uomini. Utilizzando queste soglie di intervento, il punteggio FRAX dovrebbe contribuire all'accesso alla terapia per i pazienti ad alta probabilità di frattura, calcolata in base ai fattori di rischio clinici, e in tal modo ridurre ulteriormente l'onere crescente delle fratture osteoporotiche in Svizzera.

- Come lo studio svizzero, lo studio **francese** di Alzahouri et al. 2013, è volto a valutare il rapporto di costo-efficacia del trattamento con **alendronato** rispetto al non trattamento nelle donne in post-menopausa che, sulla base dei valori ottenuti dall'algoritmo FRAX, presentano un rischio di frattura osteoporotica del femore prossimale compresa tra il 3% e il 10%. Lo studio riporta, nella Tabella 2, la stima ICER, calcolata grazie all'implementazione di un modello di Markov, che utilizza i valori FRAX e, ove possibile, i dati e le probabilità specifici per la popolazione: nelle donne francesi di 70 anni è mostrata una stima ICER più bassa, e quindi migliore, per soglie di rischio pari al 10%, alla quale corrisponde il numero più alto di fratture evitate, pari a 9.8 ogni 1000 donne trattate. Inoltre, considerando diverse fasce d'età (Figura 2), il rapporto di costo-efficacia risulta ancora più basso per le donne di 60 anni con soglia FRAX pari a 10. Come atteso, diminuendo la soglia FRAX, il rapporto di costo-efficacia aumenta, e quindi peggiora, a qualsiasi età a causa del minor rischio di frattura e del minore numero di fratture evitate.

Table 2
Baseline case: effectiveness and costs of alendronate treatment in a cohort of 1000 70-year-old postmenopausal women.

	No treatment			Treatment			Treatment – control				
FRAX™	QALY	Cost	Fractures / 1000 women	QALY	Cost	Fractures / 1000 women	QALY	Cost	Fractures prevented / 1000 women	ICER (Euros per QALY)	NNT to prevent 1 fracture
10	8.415	5727	94.22	8.425	6830	84.39	0.011	1103	9.83	104,183	102
9	8.436	5165	84.59	8.446	6318	75.72	0.010	1152	8.87	119,166	113
8	8.458	4602	75.01	8.467	5804	67.10	0.009	1202	7.91	137,809	126
7	8.480	4036	65.47	8.487	5290	58.53	0.008	1254	6.94	161,672	144
6	8.502	3468	55.98	8.508	4775	50.01	0.007	1306	5.97	193,362	168
5	8.524	2898	46.54	8.529	4258	41.55	0.006	1360	4.99	237,562	200
4	8.546	2324	37.15	8.551	3739	33.14	0.005	1415	4.00	303,644	250
3	8.568	1748	27.80	8.572	3220	24.78	0.004	1471	3.01	413,473	332

QALY: quality-adjusted life year; NNT: number needed to treat; ICER: incremental cost-effectiveness ratio.
Costs are in Euro per patient.

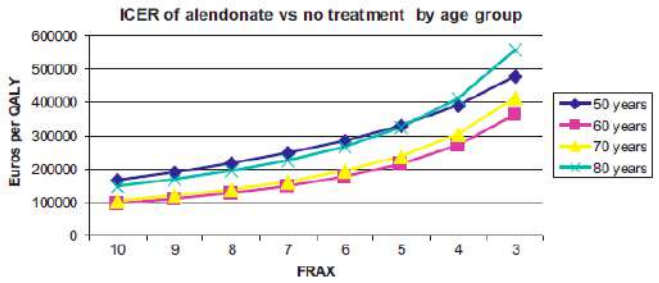


Fig. 2. Incremental cost-effectiveness by age. ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality-adjusted life year.

- Lo studio di Ström et al. 2013, si pone invece l'obiettivo di valutare il rapporto di costo-efficacia del trattamento con **denosumab** rispetto al non trattamento, o al trattamento con alendronato generico, risedronato e stronzio ranelato, nelle donne del **Regno Unito**. L'efficacia, valutata considerando i benefici per la salute e gli outcomes, è stata misurata in termini di QALY guadagnati e i risultati sono presentati

come ICER, includendo i soli costi diretti sostenuti dal SSN britannico adeguati per riflettere il livello dei prezzi nel 2010. Dalla Figura 1 emerge come il denosumab sia stato un'alternativa costo-efficace al non trattamento per probabilità di frattura tra il 21% e il 16% con ICER rispettivamente di £20.000 e £30.000, e con QUALY guadagnati per pazienti trattati pari a 0,043 e 0,032. La Tabella 4 mostra le soglie di intervento mediane per *willingness-to-pay* (WTP) di £20.000 e £30.000, confrontando il rapporto di costo-efficacia del denosumab con gli altri comparatori: la soglia di intervento più bassa è stata riscontrata per il trattamento con denosumab nelle donne di 70 anni. Per tutte le età ("all ages") e per un WTP di £ 30.000, il denosumab è risultato costo-efficace nei pazienti che non sono in grado di assumere, rispettare o tollerare l'alendronato generico (e quindi assumono risedronato) con una probabilità di frattura di circa il 20%, mentre nei pazienti idonei al trattamento con alendronato, il denosumab è diventato costo-efficace con una probabilità di frattura di 10 anni del 32% o superiore. Inoltre, le soglie di probabilità di frattura in cui denosumab era costo-efficace rispetto al risedronato e lo stronzio erano costantemente inferiori a quelli di denosumab rispetto al non trattamento.

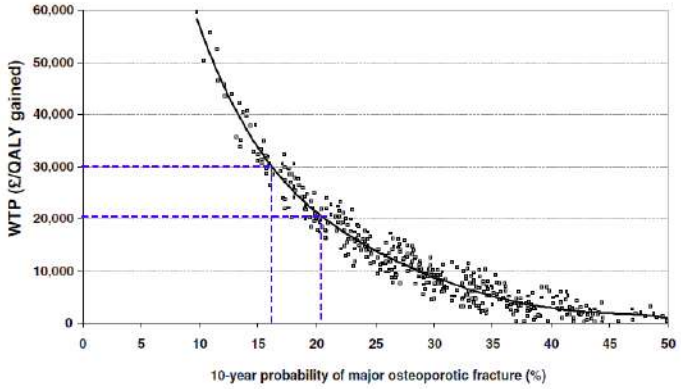


Fig. 1 Cost-effectiveness of denosumab compared with no treatment as a function of 10-year probability of major osteoporotic fracture in 70-year-old women from the UK with various combinations of CRFs and T-scores. The dashed lines denote the fracture probabilities (21 and 16 %) for a willingness-to-pay of £20,000 and £30,000 per QALY gained, respectively

Table 4 Cost-effective intervention thresholds expressed as the 10-year probability of a major fracture (%) at which denosumab is cost-effective compared with the comparators indicated at a WTP of £20,000 and £30,000

Age	Denosumab vs. no treatment (%)	Denosumab vs. generic alendronate (%)	Denosumab vs. risedronate (%)	Denosumab vs. strontium ranelate (%)
WTP=£20,000				
50	24	41	23	13
55	30	51	29	17
60	35	52	33	19
65	27	45	25	15
70	21	35	20	12
75	23	37	22	14
80	22	36	21	14
All ages	25	41	24	15
WTP=£30,000				
50	18	30	17	9
55	22	37	21	12
60	26	43	24	14
65	20	33	19	11
70	16	26	15	9
75	19	31	18	10
80	19	31	18	10
All ages	20	32	19	11

WTP willingness-to-pay

- Lo studio di Kim et al. 2014 si pone l'obiettivo di confrontare, tramite un modello di Markov Tunnel, il rapporto di costo-efficacia di due SERM, il bazedoxifene (20 o 40 mg) e il raloxifene (60 mg), nelle donne in post-menopausa, in 8 Paesi europei: Belgio, Francia, Germania, Irlanda, Italia, Spagna, Svezia e Regno Unito. Il modello ha stimato il rapporto ICER e il beneficio monetario netto (NMB) dal punto di vista sanitario, data la WTP a €30.000. I risultati sono mostrati in Tabella 4: il bazedoxifene è risultato più costo-efficace rispetto al raloxifene in tutti i paesi, in particolare, la costo-efficacia del bazedoxifene si è raggiunta per valori del rischio di nuova frattura più alti in Svezia, da cui deriva un QALY maggiore, e più bassi in Spagna, a cui corrispondere il minimo QALY incrementale guadagnato.

Table 4 Results of the cost-effectiveness of bazedoxifene vs. raloxifene in base case (€ in 2008)

Country	Belgium	France	Germany	Ireland	Italy	Spain	Sweden	UK
10-year probability (%)	16.3	11.4	14.3	19.1	14.3	9.2	24.0	19.8
Incremental cost	−188.35	−53.32	−229.54	−344.48	−247.47	−24.35	−1135.83	−301.53
Incremental QALYs	0.017	0.004	0.010	0.019	0.008	0.002	0.033	0.019
Incremental life years	0.023	0.007	0.012	0.028	0.010	0.004	0.035	0.026
Cost/QALY	Cs	Cs	Cs	Cs	Cs	Cs	Cs	Cs
Cost/life year	Cs	Cs	Cs	Cs	Cs	Cs	Cs	Cs

Cs cost saving

- Lo studio di Makras et al. 2015, implementa un modello di Markov utilizzando i dati della popolazione **greca** per calcolare le soglie di costo-efficacia del trattamento usualmente prescritto. Come si evince dalla Tabella 5, la probabilità di sperimentare una MOF a 10 anni per la quale il trattamento potrebbe risultare costo-efficace sembra aumentare con l'età, in entrambi i sessi: i) per la fascia d'età 50-54 anni, l'intervento farmacologico è risultato costo-efficace a soglie di almeno 13,2% (8,9-20,4%) per le donne e 20,0% (11,5-34,2%) per gli uomini; ii) per la fascia d'età 55-64 anni, la soglia per cui il trattamento risulta costo-efficace risulta pari o superiore all'8,5% (7,8-9,1%) e al 9,5% (intervallo 9,3–9,6%); iii) per la fascia 65-74 la soglia di intervento costo-efficace risulta pari o superiore all'8,9% (8,5–9,2%) per le donne al 9,5% (8,9-10%) per gli uomini; mentre iv) per le donne e gli uomini di età superiore a 75 anni, la soglia per cui il trattamento risulta costo-efficace è pari o superiore al 15,0% (13,0–16,0%) e al 11,0% (10,6–11,2%). Considerando, invece, le fratture del femore prossimale, l'aumento dei tassi di probabilità a 10 anni con l'età in entrambi i sessi non è stato sempre osservato: i) per la fascia d'età 50-54 anni, l'intervento farmacologico è risultato costo-efficace a soglie pari o superiori all'1,2% (0,9-1,7%) per le donne e 1,4% (1,0-1,7%) 1,8%) per gli uomini; ii) per la fascia di età di 55-64 anni, la soglia risulta pari o superiore all'1,2% sia per le donne che per gli uomini (1,0-1,5 e 0,8-1,5%, rispettivamente); iii) considerando le donne di età compresa tra 65 e 74 anni, la probabilità a 10 anni per una frattura del femore prossimale è stata calcolata almeno pari a 2,2% (1,8-2,6%), per le donne e a 2,3% (2,3-2,4%) per gli uomini; iv) infine, per i pazienti con età superiore a 75 anni, la soglia per cui l'intervento è costo-efficace risulta almeno pari a 6,5% (4,7– 7,8%) per le donne e 5,7% (4,5-6,6%) per gli uomini. In conclusione, sia per gli uomini che per le donne con l'età inferiore a 75 anni, la probabilità a 10 anni calcolate con l'algoritmo FRAX specifico per la Grecia pari rispettivamente al 2,5 e 10% per femore prossimale e le MOF, sono indicative di un intervento costo-efficace che mira a ridurre il rischio di frattura. Per i soggetti più anziani, le soglie di intervento proposte sono aumentate al 5 e al 15%, rispettivamente. Tali soglie potrebbero consentire l'accesso al trattamento a soggetti con una percentuale relativamente alta del rischio di frattura che non sarebbero idonei alla terapia, contribuendo così alla gestione del crescente problema dell'osteoporosi in Grecia.

Table 5 Comparison of cost-effective FRAX 10-year probabilities for hip and major osteoporotic fractures according to gender and age with the corresponding FRAX probabilities of subjects with a prior fragility fracture or with a femoral neck BMD score of −2.5

Age	Women							Men						
	RR	"Cost effect" Major	"Cost effect" Hip	Prior Fx Major	Prior Fx Hip	−2.5 Major	−2.5 Hip	RR	"Cost effect" Major	"Cost effect" Hip	Prior Fx Major	Prior Fx Hip	−2.5 Major	−2.5 Hip
50	8.5	20.4	1.7	5.2	0.8	4.8	1.5	18	34.2	1.8	4.1	0.5	5.2	2.3
55	2.38	7.8	0.95	7.0	1.3	6.2	2.0	4	9.6	0.8	5.0	0.8	6.3	2.9
60	1.93	9.1	1.5	9.9	2.2	8.1	2.6	3	9.3	1.5	6.5	1.4	7.6	3.5
65	1.33	8.7	1.8	13	3.5	10	3.3	2.5	10	2.25	8.0	2.1	8.7	4.0
70	1	9.2	2.6	17	5.6	12	4.2	1.75	8.9	2.4	9.7	3.3	9.8	4.7
75	1	13	4.7	22	8.5	14	5.6	1.6	10.56	4.48	12	5.0	11	5.6
80	1	16	7.1	25	11	15	6.5	1.4	11.2	5.9	13	6.4	11	5.9
85	1	16	7.8	26	12	14	5.8	1.37	11.23	6.57	13	7.3	9.1	5.0

Major 10-year probability for major osteoporotic fractures, *Hip* 10-year probability for hip fracture, *RR* relative risk, *Fx* fracture

- Lo scopo dello studio di Marques et al. 2016, è identificare, attraverso una simulazione di Markov, la soglia della probabilità a 10 anni di sperimentare MOF o fratture del femore prossimale, basata sull'algoritmo FRAX, al di sopra delle quali gli interventi farmacologici, tra cui **alendronato**, acido zoledronico, denosumab e teriparatide risultano costo-efficaci rispetto al non intervento nel contesto **portoghese** per l'incidenza di fratture, morbilità, mortalità e strategie di gestione, così come i tassi di mortalità complessivi, il costo degli interventi e WTP. L'efficacia, valutata considerando i benefici per la salute e gli outcomes, è stata misurata in termini di QALY guadagnati e i risultati sono presentati come ICER. La tabella 3 riassume l'analisi della costo-efficacia per i diversi trattamenti rispetto al non trattamento, le ultime due righe della tabella presentano l'ICER. La Figura 1 presenta il grafico a dispersione della relazione tra la probabilità a 10 anni di avere a) una frattura osteoporotica maggiore o b) una frattura del femore prossimale con il costo per QALY guadagnato per il trattamento con alendronato generico rispetto al non trattamento. In entrambi i casi, il costo per QALY si riduce all'aumentare della probabilità di frattura, con un calo più marcato per rischi più bassi. I risultati mostrano, quindi, che l'intervento farmacologico con alendronato possa essere un'alternativa costo-efficace al non trattamento per probabilità di MOF a 10 anni di 12,3 e 8,8% rispettivamente per WTP di €20.000 e €32.000, e di frattura del femore prossimale di 2,5% per WTP di €32.000. Questa figura mostra, inoltre, che per probabilità di fratture maggiori a 10 anni del 25% o superiori, l'intervento farmacologico con alendronato è un'alternativa "dominante", nel senso che offre migliori risultati di salute a costi inferiori quando confrontata con il non trattamento. Infine, la tabella 4 mostra le soglie di rapporto di costo-efficacia stimate per qualsiasi intervento rispetto al non trattamento, per WTP di € 20.000 e € 32.000: la probabilità di avere una frattura del femore prossimale o una MOF a 10 anni per cui il trattamento sia definito costo-efficace risulta relativamente stabile a tutte le età, in entrambi i sessi. Usare queste soglie quando si prendono decisioni sull'opportunità di trattare il paziente, aumenterà notevolmente l'efficienza nell'uso di risorse sanitarie per prevenire le fratture osteoporotiche in Portogallo.

Table 3 Base-case analysis for incremental cost-effectiveness (cost per life year and per QALY gained)

	Alendronate versus no treatment	Zoledronate versus no treatment	Denosumab versus no treatment	Teriparatide versus no treatment
Cost per patient				
Morbidity cost difference	−73	−192	−161	−119
Treatment cost difference	227	1368	1669	5325
Incremental cost	153	1176	1508	5206
Avoided fractures during 10 years/1000 patients				
Hip fractures	−2	−4	−4	−2
Vertebral fractures	−3	−10	−8	−4
NNT to avoid one hip fracture	499	227	244	426
NNT to avoid one vertebral fracture	355	99	118	280
QALYs and life years/patient				
Life years gained (undiscounted)	0.00662	0.020	0.017	0.010
Life years gained (discounted)	0.00409	0.012	0.010	0.006
QALYs gained	0.00559	0.017	0.014	0.009
Cost/life year gained	37,442	96,006	176,891	868,275
Cost per QALY gained (ICER)	27,370	70,071	128,503	600,070

Illustration based on a 65-year-old person, with a *T* score of −2.5 and a previous fracture as their only risk factor

NNT number needed to treat

Table 4 Cost-effective intervention thresholds expressed as the 10-year probability of major or hip fracture (%) for the different interventions, versus no treatment, according to age, at WTPs of €20,000 and €32,000

Age	10-year probability of a major fracture				10-year probability of a hip fracture			
	Generic alendronate versus no treatment (%)	Zoledronic acid versus no treatment (%)	Denosumab versus no treatment (%)	Teriparatide versus no treatment (%)	Generic alendronate versus no treatment (%)	Zoledronic acid versus no treatment (%)	Denosumab versus no treatment (%)	Teriparatide versus no treatment (%)
WTP = €32,000								
50	8.6	16.7	22.5	37.1	2.6	9.5	15.5	35.6
55	8.7	17.8	24.7	30.9	2.4	8.6	14.5	21.2
60	10.4	23.2	33.7	63.8	3.0	11.9	20.7	47.8
65	9.2	20.5	31.2	60.8	2.3	8.8	16.4	39.8
70	8.6	21.0	33.0	60.0	2.3	10.5	20.9	47.1
75	8.1	22.9	38.7	76.3	2.1	12.3	27.1	63.3
80	7.1	21.8	39.6	84.3	1.7	11.4	27.9	69.7
85	5.9	18.6	36.9	71.3	1.3	9.0	25.9	60.6
All ages	8.8	20.4	34.9	77.8	2.5	10.1	22.6	62.6
WTP = €20,000								
50	11.8	21.5	26.5	39.1	4.7	14.5	20.1	38.3
55	12.1	23.0	29.3	32.4	4.2	13.1	18.8	22.8
60	15.4	31.1	40.4	68.4	5.9	18.5	27.0	51.4
65	13.0	27.1	37.3	65.0	4.1	13.4	21.3	42.9
70	11.9	27.8	39.5	64.1	4.0	16.2	27.3	50.7
75	10.9	30.6	46.5	82.4	3.6	19.1	35.5	68.2
80	9.3	29.0	47.6	91.3	2.7	17.6	36.6	75.1
85	7.4	24.3	44.3	76.8	1.8	13.8	33.9	65.3
All ages	12.3	27.6	43.0	85.0	4.3	15.8	30.9	68.7

- Infine, dallo studio di Martin-Sanchez et al. 2019, in cui obiettivo è valutare quale sia la soglia che permetta di ottenere un rapporto costo-efficace nella prevenzione primaria delle fratture da fragilità del femore prossimale, attraverso lo screening basato su 6 diversi livelli di rischio calcolati tramite l'algoritmo FRAX, tra le donne di età compresa tra 70 e 89 anni, emerge che l'intervento più costo-efficace aveva un rapporto ICER di 57.390 € per fratture del femore prossimale evitate a 20 anni, e consisteva nel trattare le donne con un punteggio FRAX calcolato senza BMD superiore al 5%.

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ● Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	L'applicazione di strumenti di calcolo del rischio fratturativo a diverse popolazioni non dovrebbe influenzare le loro capacità predittive, poiché il calcolo è indipendente da caratteristiche quali etnia, status sociale, fattori ambientali ecc. Gli articoli che abbiamo individuato hanno applicato uno strumento a sottopopolazioni con diverse caratteristiche socio-economiche e hanno confermato questa ipotesi. Nello studio di Edmonds sono stati coinvolti soggetti afferenti a cliniche mediche situate nel Midwest e nel Sud degli Stati Uniti. I soggetti inclusi erano 142, di cui il 64% donne, il 76% caucasici, il 78% con istruzione universitaria. Per ciascun soggetto è stato calcolato il rischio di MOF (major osteoporotic fractures) e HF (hip fractures) in accordo con lo strumento FRAX. Ai soggetti sono poi stati presentate quattro divere illustrazioni del rischio di frattura e sono state pesate per preferenza, facilità di comprensione e rischio percepito. Lo studio non ha evidenziato differenze significative di outcome tra i sottogruppi per età, etnia, sesso, luogo o livello di istruzione. Nello studio di MacLean è stata studiata l'applicabilità del calcolatore di rischio FRAX alla popolazione scozzese afferente a due ambulatori di medicina generale: uno posto in un'area semi-rurale e l'altro in un'area urbana. Nelle due diverse aree urbane sono stati registrati valori di prevalenza di outcome clinici, di conseguenza i due gruppi sono stati considerati omogenei.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 289 records da cui abbiamo selezionato 1 studio di interesse. Lo studio di Grover, volto a valutare la concordanza fra la percezione del rischio da parte dei pazienti e il reale risultato ottenuto applicando lo strumento che calcola la probabilità di frattura a 10 anni FRAX in pazienti dai 50 ai 75 anni, ha mostrato come, fra i 426 soggetti reclutati, l'accordo maggiore (81%) sia stato riscontrato nei pazienti che hanno ottenuto un basso rischio dal FRAX. Al contrario, il maggiore disaccordo è stato riscontrato nel gruppo di pazienti che hanno ottenuto un alto rischio dal FRAX: solo il 18% si riteneva ad alto rischio di frattura. La concordanza del rischio risulta associata ai T-score ottenuti dalla BMD, mentre la discordanza risulta associata al genere femminile e all'anzianità. I pazienti con esposizione al trattamento o a calcio e vitamina D mostravano spesso disaccordo rispetto al livello di rischio reale, percependo un rischio minore.	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 289 records da cui abbiamo selezionato 2 studi di interesse. Dallo studio di MacLean et al, si evince che i soggetti con un alto rischio di frattura dovrebbero essere identificati prima che la frattura si verifichi così da ridurre la mortalità, le co-morbilità e i costi. A tal proposito, gli autori descrivono come nel Regno Unito si siano preferite strategie di ricerca dei soggetti ad alto rischio di sostenere una prima frattura o che presentano già una frattura, piuttosto che strategie di identificazione a base di popolazione. Lo studio si pone così lo scopo di valutare la fattibilità dell'applicare il calcolatore di rischio di frattura da fragilità a 10 anni WHO-FRAX, per le fratture maggiori o del femore prossimale, sulla popolazione per cui sono reperibili dati di medicina generale. Sono state considerate 2467 donne di età superiore a 50 anni, registrate in due studi di medicina generale scozzesi. Il FRAX è stato applicato su 1872 pazienti: 687 (37%) hanno mostrato valori del test tali per cui risultava necessario seguirli al follow-up (≥15% per fratture maggiori, ≥3% per fratture del femore prossimale). È emerso, così, che l'uso del calcolatore WHO-FRAX sui dati di medicina generale può aiutare ad identificare, valutare e trattare un gruppo di pazienti ad alto rischio di frattura. Lo studio di Moberg et al., valutata la modalità più efficiente per offrire un programma di screening adeguato volto a ridurre le fratture primarie. Nel 2015 è stato così somministrato, a donne svedesi di età compresa fra 56 e 65 anni, un questionario FRAX in 3 diverse modalità casuali: tramite e-mail, internet o durante una mammografia di controllo. Di 3000 questionari consegnati, sono state ottenute 1120 (37.3%) risposte, di cui 39.1% provenienti dal gruppo contattato tramite e-mail, 35.7% tramite internet e 25.2% a seguito della mammografia. Delle 1120 donne che hanno risposto al questionario, 298 (26,6%) hanno ottenuto un punteggio FRAX ≥ 15%. In particolare, dai risultati emerge che le donne a cui è stato consegnato il questionario FRAX durante la visita per la mammografia, che risultavano essere più anziane e avere una BMI maggiore, presentano un valore mediano della probabilità a 10 anni di sviluppare una frattura da fragilità più alto rispetto al gruppo di donne contattato tramite e-mail o internet, tuttavia, fra questi due ultimi gruppi non è stata riscontrata alcuna differenza. Questi risultati indicano gli elementi da considerare per pianificare lo screening primario al fine di prevenire le fratture da fragilità nelle donne in post-menopausa.	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
ACCURATEZZA DEL TEST	Molto inaccurato	Inaccurato	**Accurato**	Molto accurato		Variabile	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	**Nessuna importante incertezza o variabilità**			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Non so
RISORSE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Risparmi elevati**	Variabili	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO-EFFICACIA	È in favore del confronto	Probabilmente è in favore del confronto	Non è in favore né del confronto né dell'intervento	Probabilmente è in favore dell'intervento	**È in favore dell'intervento**	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente migliora l'equità	**Migliora l'equità**	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Si raccomanda l'uso degli strumenti di valutazione del rischio per una miglior definizione del rischio di frattura [raccomandazione forte, qualità delle prove moderata].

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Limiti del FRAX: considerazione delle sole variabili dicotomiche.

Limiti del FRAHS: non predittivo del rischio di fratture maggiori, ma solo di fratture di femore.

Considerazioni per l’implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Necessità di ulteriori studi di valutazione dello strumento di valutazione del rischio di frattura DeFRA.

Bibliografia

Alzahouri K, Bahrami S, Durand-Zaleski I, Guillemin F, Roux C. Cost-effectiveness of osteoporosis treatments in postmenopausal women using FRAX™ thresholds for decision. Joint Bone Spine. 2013 Jan;80(1):64-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.01.001. Epub 2012 Feb 25. PMID: 22366150.

Bonaccorsi G, Messina C, Cervellati C, Maietti E, Medini M, Rossini M, Massari L, Greco P. Fracture risk assessment in postmenopausal women with diabetes: comparison between DeFRA and FRAX tools. Gynecol Endocrinol. 2018 May;34(5):404-408. doi: 10.1080/09513590.2017.1407308. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29172781.

Bonaccorsi G, Fila E, Cervellati C, Romani A, Giganti M, Rossini M, Greco P, Massari L. Assessment of Fracture Risk in A Population of Postmenopausal Italian Women: A Comparison of Two Different Tools. Bonaccorsi G, Fila E, Cervellati C, Romani A, Giganti M, Rossini M, Greco P, Massari L. Calcif Tissue Int. 2015 Jul;97(1):50-7. doi: 10.1007/s00223-015-0009-2.

Borgström F, Lekander I, Ivergård M, et al. The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS)—Quality of life during the first 4 months after fracture. Osteoporos Int. 2013;24(3), 811–823. doi: 10.1007/s00198-012-2240-2

Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002;359:1761–7.

Cummins NM, Poku EK, Towler MR, O'Driscoll OM, Ralston SH. clinical risk factors for osteoporosis in Ireland and the UK: a comparison of FRAX and QFractureScores. Calcif Tissue Int. 2011 Aug;89(2):172-7. doi: 10.1007/s00223-011-9504-2. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21647704.

Edmonds SW, Cram P, Lu X, et al. Improving bone mineral density reporting to patients with an illustration of personal fracture risk. BMC Med Inform Decis Mak. 2014;14:101. Published 2014 Nov 25. doi:10.1186/s12911-014-0101-y

Esmaeilzadeh S, Cesme F, Oral A, Yaliman A, Sindel D. The utility of dual-energy X-ray absorptiometry, calcaneal quantitative ultrasound, and fracture risk indices (FRAX® and Osteoporosis Risk Assessment Instrument) for the identification of women with distal forearm or hip fractures: A pilot study. Endocr Res. 2016 Aug;41(3):248-60. doi: 10.3109/07435800.2015.1120744. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26864472.

Grover ML, Edwards FD, Chang YH, Cook CB, Behrens MC, Dueck AC. Fracture risk perception study: patient self-perceptions of bone health often disagree with calculated fracture risk. Womens Health Issues. 2014 Jan-Feb;24(1):e69-75. doi: 10.1016/j.whi.2013.11.007. PMID: 24439949.

Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int. 2007;18(8):1033-1046. doi:10.1007/s00198-007-0343-y

Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. Arch Osteoporos. 2016a;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z

Kim K, Svedbom A, Luo X, Sutradhar S, Kanis JA. Comparative cost-effectiveness of bazedoxifene and raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Europe, using the FRAX algorithm. Osteoporos Int. 2014 Jan;25(1):325-37. doi: 10.1007/s00198-013-2521-4. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24114398.

Kral R, Osima M, Borgen TT, Vestgaard R, Richardsen E, Bjørnerem Å. Increased cortical porosity and reduced cortical thickness of the proximal femur are associated with nonvertebral fracture independent of Fracture Risk Assessment Tool and Garvan estimates in postmenopausal women. PLoS One. 2017 Sep 25;12(9):e0185363. doi: 10.1371/journal.pone.0185363. PMID: 28945789; PMCID: PMC5612722.

Lin J, Yang Y, Fei Q, Zhang X, Ma Z, Wang Q, Li J, Li D, Meng Q, Wang B. Validation of three tools for identifying painful new osteoporotic vertebral fractures in older Chinese men: bone mineral density, Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians, and fracture risk assessment tool. Clin Interv Aging. 2016 Apr 22;11:461-9. doi: 10.2147/CIA.S101078. PMID: 27217730; PMCID: PMC4853018.

Lippuner K, Johansson H, Borgström F, Kanis JA, Rizzoli R. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. Osteoporos Int. 2012 Nov;23(11):2579-89. doi: 10.1007/s00198-011-1869-6. Epub 2012 Jan 6. PMID: 22222755.

MacLean FR, Thomson SA, Gallacher SJ. Using WHO-FRAX to describe fracture risk: experience in primary care. Scott Med J. 2012 Feb;57(1):8-13. doi: 10.1258/smj.2011.011185. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22179858.

Makras P, Athanasakis K, Boubouchairopoulou N, Rizou S, Anastasilakis AD, Kyriopoulos J, Lyritis GP. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds in Greece. Osteoporos Int. 2015 Jul;26(7):1949-57. doi: 10.1007/s00198-015-3055-8. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25740208.

Marques A, Lourenço Ó, Ortsäter G, Borgström F, Kanis JA, da Silva JA. Cost-Effectiveness of Intervention Thresholds for the Treatment of Osteoporosis Based on FRAX(®) in Portugal. Calcif Tissue Int. 2016 Aug;99(2):131-41. doi: 10.1007/s00223-016-0132-8. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27016370.

Martin-Sanchez M, Comas M, Posso M, Louro J, Domingo L, Tebé C, Castells X, Espallargues M. Cost-Effectiveness of the Screening for the Primary Prevention of Fragility Hip Fracture in Spain Using FRAX®. Calcif Tissue Int. 2019 Sep;105(3):263-270. doi: 10.1007/s00223-019-00570-9. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31172231.

Mitchell PJ, Chem C. Secondary prevention and estimation of fracture risk. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013;27(6):789-803. doi:10.1016/j.berh.2013.11.004

Moberg LME, Nilsson PM, Holmberg AH, Samsioe G, Borgfeldt C. Primary screening for increased fracture risk by the FRAX® questionnaire-uptake rates in relation to invitation method. Arch Osteoporos. 2019 May 8;14(1):51. doi: 10.1007/s11657-019-0603-4. PMID: 31069544; PMCID: PMC6924260.

Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, Sewerynek E, Leszczynski P, Wichrowska H, Napiórkowska L, Stuss M, Ptaszek A, Kostyk T, Golba KS, Garbacz W, Drozdzowska B. FRAX calculator and Garvan nomogram in male osteoporotic population. Aging Male. 2014 Sep;17(3):174-82. doi: 10.3109/13685538.2013.875991. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24456527.

Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen TV. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX algorithm and Garvan nomogram. Osteoporos Int. 2010 May;21(5):863-71. doi: 10.1007/s00198-009-1026-7. Epub 2009 Jul 25. PMID: 19633880.

SIMG Sicilia. 2016, Disponibile a: Https://www.simg.it/sicilia/frahs-il-nuovo-score-per-la-valutazione-del-rischio-di-frattura-osteoporotica/.

Ström O, Jönsson B, Kanis JA. Intervention thresholds for denosumab in the UK using a FRAX®-based cost-effectiveness analysis. Osteoporos Int. 2013 Apr;24(4):1491-502. doi: 10.1007/s00198-012-2115-6. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23224141.

Turner DA, Khioe RFS, Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Gittoes N, Harvey NC, Holland R, Howe A, McCloskey E, O'Neill TW, Torgerson D, Fordham R; SCOOP Study Team. The Cost-Effectiveness of Screening in the Community to Reduce Osteoporotic Fractures in Older Women in the UK: Economic Evaluation of the SCOOP Study. J Bone Miner Res. 2018 May;33(5):845-851. doi: 10.1002/jbmr.3381. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29470854; PMCID: PMC5993187.

UK, National Clinical Guideline Centre. "Osteoporosis: Fragility Fracture Risk: Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture." (2012).

Riassumendo

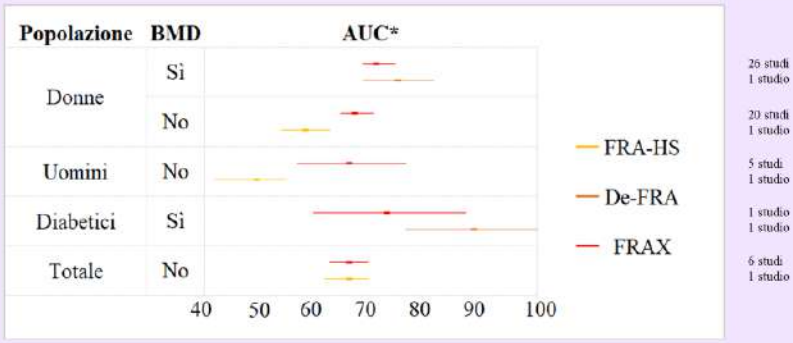
Valutazione del rischio di frattura a lungo termine

Quali caratteristiche operative e applicabilità mostrano gli strumenti diagnostici/algoritmi di valutazione del rischio?

Si raccomanda l'uso degli strumenti di valutazione del rischio per una miglior definizione del rischio di frattura.

★ ★ ★ ★ ★ Raccomandazione forte a favore dell'intervento

Evidenze meta-analitiche



Nel grafico sono riportati i valori di AUC osservati applicando i test diagnostici in esame (che potevano includere o meno il valore BMD nella loro applicazione) a diverse popolazioni, al fine di predire il rischio successivo di frattura osteoporotica maggiore. Nel caso in cui siano stati valutati più studi per uno strumento diagnostico, nel grafico è riportata la stima meta-analitica dei valori ottenuti con il relativo intervallo di confidenza.

** L'area sotto la curva (AUC) rappresenta l'abilità discriminatoria del test diagnostico: tanto più si avvicina a 100, quanto maggiore è la capacità discriminatoria.*

Considerazioni individuali

Considerazioni pratiche

Considerazioni sugli strumenti diagnostici inclusi nella ricerca	
FRAX	Limite: considera le sole variabili dicotome
DEFRA	Nessuna considerazione
FRA – HS	Limite: non predittivo del rischio di fratture maggiori

CQ3. Come identificare i pazienti a rischio imminente di frattura?

Appendice A. Quesito clinico e strategia di ricerca.

Obiettivo: Come identificare i pazienti a rischio imminente di frattura?	
Popolazione	Pazienti con frattura non derivante da un trauma efficiente o non fratturati
Intervento	● Genere ● Età ● Indice di massa corporea ● Pregresse fratture alle vertebre/femore ● Storia familiare di frattura ● Altre pregresse fratture ● Malattie autoimmuni (come Artrite reumatoide, Artrite Psoriasica, Sclerodermia, Lupus eritematoso sistemico, Sclerosi multipla) ● Parkinson ● Diabete ● Malattie infiammatorie intestinali croniche (Colite ulcerosa, Morbo di Crohn) ● Broncopneumopatia cronica ostruttiva ● AIDS ● Grave disabilità motoria (come Paralisi cerebrale, Paraplegia, Lesioni del midollo spinale) ● Altre malattie del connettivo ● Blocco ormonale adiuvante ● Corticosteroidi ● Demenza (come morbo di Alzheimer) ● Malattia renale cronica ● Malattia vascolare periferica
Comparatore	Assenza delle condizioni sopra citate
Outcomes	**Critici:** - Rischio di frattura
Esclusione	Pazienti con trauma maggiore
Strategia di ricerca	Databases: Medline, Embase, Cochrane Library Date: dal 2011 a febbraio 2021 per fattori di rischio considerati da LG NICE (BMI, corticosteroidi, precedenti fratture, storia familiare di fratture) mentre tutti gli anni per i restanti fattori di rischio Lingua: Inglese, Italiano Disegno dello studio: RCTs o Revisioni Sistematiche di RCTs, Studi Osservazionali o Revisioni Sistematiche di Studi Osservazionali
Valutazione di qualità	Valutazione della qualità metodologica: La qualità metodologica di ogni studio sarà effettuata utilizzando la NewCastle Ottawa Scale per gli Studi Osservazionali, lo strumento Cochrane utile a rilevare la presenza di bias nei RCT e così l'approccio GRADE.
Analisi	Stratificare per tipo di (ri)frattura.

FATTORI DI RISCHIO: LG NICE

BODY MASS INDEX

Aggiornamento a 9 febbraio 2021

MEDLINE SEARCH:

#1: **788 articles**

((wrist*[ti] or colles[ti] or radius[ti] or “articulatio radiocarpea” [ti] or carpus[ti] or carpal[ti] or radiocarp*[ti] or radial[ti] or forearm*[ti] or humerus[ti] or metacarp*[ti] or barton[ti] or monteggi*[ti] or ulna[ti] or ulnar[ti] or limb*[ti] or hip[ti] or hips[ti] or trochanteric[ti] or intertrochanteric[ti] or subtrochanteric[ti] or femoral[ti] or femur[ti] or spine[ti] or spinal[ti] or vertebra[ti] or vertebral[ti] or vertebrae[ti] or lumbar[ti] or shoulder*[ti] or glenohumeral[ti] or humeroscapular[ti] or humeral[ti] or radius[ti] or wrist[ti] or fragil*[ti] osteoporosis[ti] or osteoporo*[ti]) AND fractur*[ti])

#2:

“fragility fracture”[ti] OR “fragility fractures”[ti] OR “low energy fracture”[ti] OR “low energy fractures”[ti] OR “low-energy fracture”[ti] OR “low-energy fractures”[ti] OR “low trauma fracture”[ti] OR “low trauma fractures”[ti] OR “low-trauma fracture”[ti] OR “low-trauma fractures”[ti] OR “low energy trauma”[ti] OR “low-energy trauma”[ti] OR “low level trauma”[ti] OR “low-level trauma”[ti] OR “minor trauma fracture”[ti] OR “minor trauma fractures”[ti] OR “minor-trauma fracture”[ti] OR “minor-trauma fractures”[ti] OR “minor fracture”[ti] OR “minor fractures”[ti] OR “minor-fracture”[ti] OR “minor-fractures”[ti] OR “osteoporotic fracture”[ti] OR “osteoporotic fractures”[ti]

#3:

#1 OR #2

#4
BMI[tiab] OR “body mass index”[tiab] OR adipos*[tiab] OR obes*[tiab] OR thinness[tiab] OR anorex*[tiab] OR bodymass[tiab] OR bodyweight[tiab] OR “body mass”[tiab] OR weight*[tiab] OR overweight[tiab] OR underweight[tiab] OR "Body Mass Index"[Mesh] OR "Body Weight"[Mesh] OR "Weight Loss"[Mesh] OR "Weight Gain"[Mesh] OR "Body Weight Changes"[Mesh]

#5
(#3 AND #4) AND limit: Humans

EMBASE search: 2426 articles

#1:
((wrist*:ti or colles:ti or radius:ti or “articulatio radiocarpea”:ti or carpus:ti or carpal:ti or radiocarp*:ti or radial:ti or forearm*:ti or humerus:ti or metacarp*:ti or barton:ti or monteggi*:ti or ulna:ti or ulnar:ti or limb*:ti or hip:ti or hips:ti or trochanteric:ti or intertrochanteric:ti or subtrochanteric:ti or femoral:ti or femur:ti or spine:ti or spinal:ti or vertebra:ti or vertebral:ti or vertebrae:ti or lumbar:ti or shoulder*:ti or glenohumeral:ti or humeroscapular:ti or humeral:ti or radius:ti or wrist:ti or fragil*:ti osteoporosis:ti or osteoporo*:ti) AND fractur*:ti)

#2:
'fragility fracture'/exp

#3:
'low energy fracture'/exp

#4:
'low trauma fracture'/exp

#5:
'low energy trauma'/exp

#6:
“fragility fracture”:ti OR “fragility fractures”:ti OR “low energy fracture”:ti OR “low energy fractures”:ti OR “low-energy fracture”:ti OR “low-energy fractures”:ti OR “low trauma fracture”:ti OR “low trauma fractures”:ti OR “low-trauma fracture”:ti OR “low-trauma fractures”:ti OR “low energy trauma”:ti OR “low-energy trauma”:ti OR “low level trauma”:ti OR “low-level trauma”:ti OR “minor trauma fracture”:ti OR “minor trauma fractures”:ti OR “minor-trauma fracture”:ti OR “minor-trauma fractures”:ti OR “minor fracture”:ti OR “minor fractures”:ti OR “minor-fracture”:ti OR “minor-fractures”:ti OR “osteoporotic fracture”:ti OR “osteoporotic fractures”:ti

#7:
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8
BMI:ti,ab OR “body mass index”:ti,ab OR adipos*:ti,ab OR obes*:ti,ab OR thinness:ti,ab OR anorex*:ti,ab OR bodymass:ti,ab OR bodyweight:ti,ab OR “body mass”:ti,ab OR weight*:ti,ab OR overweight:ti,ab OR underweight:ti,ab

#9
'body weight'

#10
'obesity'

#11
'body weight change'

#12

'body weight fluctuation'

#13
'body weight gain'

#14
'body weight loss'

#15
'body weight disorder'

#16
'underweight'

#17
#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16

#7 AND #17

#15
#14 NOT ((MH "Animals+") OR (MH "Animal Studies") OR (TI "animal model*"))

COCHRANE SEARCH: 541 articles

1:

((wrist*:ti or colles:ti or radius:ti or “articulatio radiocarpea”:ti or carpus:ti or carpal:ti or radiocarp*:ti or radial:ti or forearm*:ti or humerus:ti or metacarp*:ti or barton:ti or monteggi*:ti or ulna:ti or ulnar:ti or limb*:ti or hip:ti or hips:ti or trochanteric:ti or intertrochanteric:ti or subtrochanteric:ti or femoral:ti or femur:ti or spine:ti or spinal:ti or vertebra:ti or vertebral:ti or vertebrae:ti or lumbar:ti or shoulder*:ti or glenohumeral:ti or humeroscapular:ti or humeral:ti or radius:ti or wrist:ti or fragil*:ti osteoporosis:ti or osteoporo*:ti) AND fractur*:ti)

#2:

MeSH descriptor: [Osteoporotic Fractures] explode all trees

#3:

MeSH descriptor: [Fractures, Spontaneous] explode all trees

#4:

(fragility fracture):ti OR (fragility fractures):ti OR (low energy fracture):ti OR (low energy fractures):ti OR (low-energy fracture):ti OR (low-energy fractures):ti OR (low trauma fracture):ti OR (low trauma fractures):ti OR (low-trauma fracture):ti OR (low-trauma fractures):ti OR (low energy trauma):ti OR (low-energy trauma):ti OR (low level trauma):ti OR (low-level trauma):ti OR (minor trauma fracture):ti OR (minor trauma fractures):ti OR (minor-trauma fracture):ti OR (minor-trauma fractures):ti OR (minor fracture):ti OR (minor fractures):ti OR (minor-fracture):ti OR (minor-fractures):ti OR (osteoporotic fracture):ti OR (osteoporotic fractures):ti OR (pathologic fracture):ti OR (pathological fractures):ti

#5:
#1 OR #2 OR #3 OR #4

#6
BMI:ti,ab OR “body mass index”:ti,ab OR adipos*:ti,ab OR obes*:ti,ab OR thinness:ti,ab OR anorex*:ti,ab OR bodymass:ti,ab OR bodyweight:ti,ab OR “body mass”:ti,ab OR weight*:ti,ab OR overweight:ti,ab OR underweight:ti,ab

#7
MeSH descriptor: [Body Weight] explode all trees

#8
MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees

#9
MeSH descriptor: [Body Weight Changes] explode all trees

#10
MeSH descriptor: [Thinness] explode all trees

#11
#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12
#5 AND #11

GLUCOCORTICOIDS

Aggiornamento a 9 febbraio 2021

MEDLINE SEARCH:

#1: **704 articles**

“fragility fracture”[ti] OR “fragility fractures”[ti] OR “low energy fracture”[ti] OR “low energy fractures”[ti] OR “low-energy fracture”[ti] OR “low-energy fractures”[ti] OR “low trauma fracture”[ti] OR “low trauma fractures”[ti] OR “low-trauma fracture”[ti] OR “low-trauma fractures”[ti] OR “low energy trauma”[ti] OR “low-energy trauma”[ti] OR “low level trauma”[ti] OR “low-level trauma”[ti] OR “minor trauma fracture”[ti] OR “minor trauma fractures”[ti] OR “minor-trauma fracture”[ti] OR “minor-trauma fractures”[ti] OR “minor fracture”[ti] OR “minor fractures”[ti] OR “minor-fracture”[ti] OR “minor-fractures”[ti] OR “osteoporotic fracture”[ti] OR “osteoporotic fractures”[ti] or fracture[ti]

#2
glucocorticoid*[tiab] or steroid*[tiab] or corticosteroid*[tiab] or budesonide[tiab] or entocort[tiab] or budenofalk[tiab] or “mometasone furoate”[tiab] or asmanex[tiab] or betamethasone[tiab] or betametasone[tiab] or betnelan[tiab] or betnesol[tiab] or cortisone[tiab] or deflazacort[tiab] or calcot[tiab] or dexamethasone[tiab] or hydrocortisone[tiab] or efcortesol[tiab] or solu-cortef[tiab] or methylprednisolone[tiab] or medrone[tiab] or solu-medrone[tiab] or prednisolone[tiab] or prednisone[tiab] or lodotra[tiab] or "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "Betamethasone"[Mesh] OR "Dexamethasone"[Mesh] OR "Hydrocortisone"[Mesh] OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh]

#5
(#3 AND #4) AND limit: Humans

EMBASE search: 1054 articles

#1:
“fragility fracture”:ti OR “fragility fractures”:ti OR “low energy fracture”:ti OR “low energy fractures”:ti OR “low-energy fracture”:ti OR “low-energy fractures”:ti OR “low trauma fracture”:ti OR “low trauma fractures”:ti OR “low-trauma fracture”:ti OR “low-trauma fractures”:ti OR “low energy trauma”:ti OR “low-energy trauma”:ti OR “low level trauma”:ti OR “low-level trauma”:ti OR “minor trauma fracture”:ti OR “minor trauma fractures”:ti OR “minor-trauma fracture”:ti OR “minor-trauma fractures”:ti OR “minor fracture”:ti OR “minor fractures”:ti OR “minor-fracture”:ti OR “minor-fractures”:ti OR “osteoporotic fracture”:ti OR “osteoporotic fractures”:ti OR fracture:ti

#2
glucocorticoid*:ti,ab or steroid*:ti,ab or corticosteroid*:ti,ab or budesonide:ti,ab or entocort:ti,ab or budenofalk:ti,ab or “mometasone furoate”:ti,ab or asmanex:ti,ab or betamethasone:ti,ab or betametasone:ti,ab or betnelan:ti,ab or betnesol:ti,ab or cortisone:ti,ab or deflazacort:ti,ab or calcot:ti,ab or dexamethasone:ti,ab or hydrocortisone:ti,ab or efcortesol:ti,ab or solu-cortef:ti,ab or methylprednisolone:ti,ab or medrone:ti,ab or solu-medrone:ti,ab or prednisolone:ti,ab or prednisone:ti,ab or lodotra:ti,ab

#3
'corticosteroid'

#4
'glucocorticoid'

#5
'budesonide'

#6
'betamethasone'

#7
'dexamethasone'

#8
'hydrocortisone'

#9
'methylprednisolone'

#10
'prednisolone'

#11
#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12
#1 AND #11

COCHRANE SEARCH: 20 articles

#1:

(fragility fracture):ti OR (fragility fractures):ti OR (low energy fracture):ti OR (low energy fractures):ti OR (low-energy fracture):ti OR (low-energy fractures):ti OR (low trauma fracture):ti OR (low trauma fractures):ti OR (low-trauma fracture):ti OR (low-trauma fractures):ti OR (low energy trauma):ti OR (low-energy trauma):ti OR (low level trauma):ti OR (low-level trauma):ti OR (minor trauma fracture):ti OR (minor trauma fractures):ti OR (minor-trauma fracture):ti OR (minor-trauma fractures):ti OR (minor fracture):ti OR (minor fractures):ti OR (minor-fracture):ti OR (minor-fractures):ti OR (osteoporotic fracture):ti OR (osteoporotic fractures):ti OR (pathologic fracture):ti OR (pathological fractures):ti

#2
glucocorticoid*:ti,ab or steroid*:ti,ab or corticosteroid*:ti,ab or budesonide:ti,ab or entocort:ti,ab or budenofalk:ti,ab or "mometasone furoate":ti,ab or asmanex:ti,ab or betamethasone:ti,ab or betametasone:ti,ab or betnelan:ti,ab or betnesol:ti,ab or cortisone:ti,ab or deflazacort:ti,ab or calcot:ti,ab or dexamethasone:ti,ab or hydrocortisone:ti,ab or efcortesol:ti,ab or solu-cortef:ti,ab or methylprednisolone:ti,ab or medrone:ti,ab or solu-medrone:ti,ab or prednisolone:ti,ab or prednisone:ti,ab or lodotra:ti,ab

#3
MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees

#4
MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees

#5
MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees

#6
MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees

#7
MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees

#8
MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees

#9
MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees

#10
MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees

#11
#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12
#1 AND #11

PREVIOUS FALL

Aggiornamento a 8 febbraio 2021

MEDLINE SEARCH:

#1: **382 articles**

((wrist*[ti] or colles[ti] or radius[ti] or “articulatio radiocarpea” [ti] or carpus[ti] or carpal[ti] or radiocarp*[ti] or radial[ti] or forearm*[ti] or humerus[ti] or metacarp*[ti] or barton[ti] or monteggi*[ti] or ulna[ti] or ulnar[ti] or limb*[ti] or hip[ti] or hips[ti] or trochanteric[ti] or intertrochanteric[ti] or subtrochanteric[ti] or femoral[ti] or femur[ti] or spine[ti] or spinal[ti] or vertebra[ti] or vertebral[ti] or vertebrae[ti] or lumbar[ti] or shoulder*[ti] or glenohumeral[ti] or humeroscapular[ti] or humeral[ti] or radius[ti] or wrist[ti] or fragil*[ti] osteoporosis[ti] or osteoporo*[ti]) AND fractur*[ti])

#2:

“fragility fracture”[ti] OR “fragility fractures”[ti] OR “low energy fracture”[ti] OR “low energy fractures”[ti] OR “low-energy fracture”[ti] OR “low-energy fractures”[ti] OR “low trauma fracture”[ti] OR “low trauma fractures”[ti] OR “low-trauma fracture”[ti] OR “low-trauma fractures”[ti] OR “low energy trauma”[ti] OR “low-energy trauma”[ti] OR “low level trauma”[ti] OR “low-level trauma”[ti] OR “minor trauma fracture”[ti] OR “minor trauma fractures”[ti] OR “minor-trauma fracture”[ti] OR “minor-trauma fractures”[ti] OR “minor fracture”[ti] OR “minor fractures”[ti] OR “minor-fracture”[ti] OR “minor-fractures”[ti] OR “osteoporotic fracture”[ti] OR “osteoporotic fractures”[ti]

#3:

#1 OR #2

#4
fall[tiab] OR "Accidental Falls"[Mesh]

#5
(#3 AND #4) AND limit: Humans

EMBASE search: 876 articles

#1:
((wrist*:ti or colles:ti or radius:ti or “articulatio radiocarpea”:ti or carpus:ti or carpal:ti or radiocarp*:ti or radial:ti or forearm*:ti or humerus:ti or metacarp*:ti or barton:ti or monteggi*:ti or ulna:ti or ulnar:ti or limb*:ti or hip:ti or hips:ti or trochanteric:ti or intertrochanteric:ti or subtrochanteric:ti or femoral:ti or femur:ti or spine:ti or spinal:ti or vertebra:ti or vertebral:ti or vertebrae:ti or lumbar:ti or shoulder*:ti or glenohumeral:ti or humeroscapular:ti or humeral:ti or radius:ti or wrist:ti or fragil*:ti osteoporosis:ti or osteoporo*:ti) AND fractur*:ti)

#2:
'fragility fracture'/exp

#3:
'low energy fracture'/exp

#4:
'low trauma fracture'/exp

#5:
'low energy trauma'/exp

#6:
“fragility fracture”:ti OR “fragility fractures”:ti OR “low energy fracture”:ti OR “low energy fractures”:ti OR “low-energy fracture”:ti OR “low-energy fractures”:ti OR “low trauma fracture”:ti OR “low trauma fractures”:ti OR “low-trauma fracture”:ti OR “low-trauma fractures”:ti OR “low energy trauma”:ti OR “low-energy trauma”:ti OR “low level trauma”:ti OR “low-level trauma”:ti OR “minor trauma fracture”:ti OR “minor trauma fractures”:ti OR “minor-trauma fracture”:ti OR “minor-trauma fractures”:ti OR “minor fracture”:ti OR “minor fractures”:ti OR “minor-fracture”:ti OR “minor-fractures”:ti OR “osteoporotic fracture”:ti OR “osteoporotic fractures”:ti

#7:
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8
fall:ti,ab

#9
'falling'

#10
#8 OR #9

#11
#7 AND #10

#12
#11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

COCHRANE SEARCH: 281 articles

1:

((wrist*:ti or colles:ti or radius:ti or “articulatio radiocarpea”:ti or carpus:ti or carpal:ti or radiocarp*:ti or radial:ti or forearm*:ti or humerus:ti or metacarp*:ti or barton:ti or monteggi*:ti or ulna:ti or ulnar:ti or limb*:ti or hip:ti or hips:ti or trochanteric:ti or intertrochanteric:ti or subtrochanteric:ti or femoral:ti or femur:ti or spine:ti or spinal:ti or vertebra:ti or vertebral:ti or vertebrae:ti or lumbar:ti or shoulder*:ti or glenohumeral:ti or humeroscapular:ti or humeral:ti or radius:ti or wrist:ti or fragil*:ti osteoporosis:ti or osteoporo*:ti) AND fractur*:ti)

#2:

MeSH descriptor: [Osteoporotic Fractures] explode all trees

#3:

MeSH descriptor: [Fractures, Spontaneous] explode all trees

#4:

(fragility fracture):ti OR (fragility fractures):ti OR (low energy fracture):ti OR (low energy fractures):ti OR (low-energy fracture):ti OR (low-energy fractures):ti OR (low trauma fracture):ti OR (low trauma fractures):ti OR (low-trauma fracture):ti OR (low-trauma fractures):ti OR (low energy trauma):ti OR (low-energy trauma):ti OR (low level trauma):ti OR (low-level trauma):ti OR (minor trauma fracture):ti OR (minor trauma fractures):ti OR (minor-trauma fracture):ti OR (minor-trauma fractures):ti OR (minor fracture):ti OR (minor fractures):ti OR (minor-fracture):ti OR (minor-fractures):ti OR (osteoporotic fracture):ti OR (osteoporotic fractures):ti OR (pathologic fracture):ti OR (pathological fractures):ti

#5:
#1 OR #2 OR #3 OR #4

#6
fall:ti,ab

#7
MeSH descriptor: [Accidental Falls] explode all trees

#8
#6 OR #7

#9
#5 AND #8

PREVIOUS FRACTURE

Aggiornamento a 10 febbraio 2021

MEDLINE SEARCH:

#1: **1371 articles**

((wrist*[ti] or colles[ti] or radius[ti] or “articulatio radiocarpea” [ti] or carpus[ti] or carpal[ti] or radiocarp*[ti] or radial[ti] or forearm*[ti] or humerus[ti] or metacarp*[ti] or barton[ti] or monteggi*[ti] or ulna[ti] or ulnar[ti] or limb*[ti] or hip[ti] or hips[ti] or trochanteric[ti] or intertrochanteric[ti] or subtrochanteric[ti] or femoral[ti] or femur[ti] or spine[ti] or spinal[ti] or vertebra[ti] or vertebral[ti] or vertebrae[ti] or lumbar[ti] or shoulder*[ti] or glenohumeral[ti] or humeroscapular[ti] or humeral[ti] or radius[ti] or wrist[ti] or fragil*[ti] osteoporosis[ti] or osteoporo*[ti] OR torax[ti] OR chest[ti] OR clavicle[ti] OR rib[ti] OR pelvis[ti] OR tibia[ti] OR fragil*[ti] OR any[ti] OR ankle[ti]) AND fractur*[ti])

#2
“fragility fracture”[tiab] OR “fragility fractures”[tiab] OR “low energy fracture”[tiab] OR “low energy fractures”[tiab] OR “low-energy fracture”[tiab] OR “low-energy fractures”[tiab] OR “low trauma fracture”[tiab] OR “low trauma fractures”[tiab] OR “low-trauma fracture”[tiab] OR “low-trauma fractures”[tiab] OR “low energy trauma”[tiab] OR “low-energy trauma”[tiab] OR “low level trauma”[tiab] OR “low-level trauma”[tiab] OR “minor trauma fracture”[tiab] OR “minor trauma fractures”[tiab] OR “minor-trauma fracture”[tiab] OR “minor-trauma fractures”[tiab] OR “minor fracture”[tiab] OR “minor fractures”[tiab] OR “minor-fracture”[tiab] OR “minor-fractures”[tiab] OR “osteoporotic fracture”[tiab] OR “osteoporotic fractures”[tiab] OR osteopor*[tiab]

#3:

#1 AND #2

#4
((recurrent[tiab] or recurring[tiab] or repeated[tiab] or history[tiab] or chronic[tiab] or previous[tiab] or prior[tiab] or habitual[tiab]) AND fracture*[tiab]) OR "Medical History Taking"[Mesh]

#5
(#3 AND #4) AND limit: Humans

EMBASE search: 1580 articles

#1:
((wrist*:ti or colles:ti or radius:ti or “articulatio radiocarpea”:ti or carpus:ti or carpal:ti or radiocarp*:ti or radial:ti or forearm*:ti or humerus:ti or metacarp*:ti or barton:ti or monteggi*:ti or ulna:ti or ulnar:ti or limb*:ti or hip:ti or hips:ti or trochanteric:ti or intertrochanteric:ti or subtrochanteric:ti or femoral:ti or femur:ti or spine:ti or spinal:ti or vertebra:ti or vertebral:ti or vertebrae:ti or lumbar:ti or shoulder*:ti or glenohumeral:ti or humeroscapular:ti or humeral:ti or radius:ti or wrist:ti or fragil*:ti osteoporosis:ti or osteoporo*:ti OR torax:ti OR chest:ti OR clavicle:ti OR rib:ti OR pelvis:ti OR tibia:ti OR fragil*:ti OR any:ti OR ankle:ti) AND fractur*:ti)

#2
“fragility fracture”:ti,ab OR “fragility fractures”:ti,ab OR “low energy fracture”:ti,ab OR “low energy fractures”:ti,ab OR “low-energy fracture”:ti,ab OR “low-energy fractures”:ti,ab OR “low trauma fracture”:ti,ab OR “low trauma fractures”:ti,ab OR “low-trauma fracture”:ti,ab OR “low-trauma fractures”:ti,ab OR “low energy trauma”:ti,ab OR “low-energy trauma”:ti,ab OR “low level trauma”:ti,ab OR “low-level trauma”:ti,ab OR “minor trauma fracture”:ti,ab OR “minor trauma fractures”:ti,ab OR “minor-trauma fracture”:ti,ab OR “minor-trauma fractures”:ti,ab OR “minor fracture”:ti,ab OR “minor fractures”:ti,ab OR “minor-fracture”:ti,ab OR “minor-fractures”:ti,ab OR “osteoporotic fracture”:ti,ab OR “osteoporotic fractures”:ti,ab OR osteopor*:ti,ab

#3
#1 AND #2

#4
((recurrent:ti,ab or recurring:ti,ab or repeated:ti,ab or history:ti,ab or chronic:ti,ab or previous:ti,ab or prior:ti,ab or habitual:ti,ab) AND fracture*:ti,ab)

#5
'medical history'

#6
#4 OR #5

#7
#3 AND #6

#8
#7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

COCHRANE SEARCH: 377 articles

1:

((wrist*:ti or colles:ti or radius:ti or “articulatio radiocarpea”:ti or carpus:ti or carpal:ti or radiocarp*:ti or radial:ti or forearm*:ti or humerus:ti or metacarp*:ti or barton:ti or monteggi*:ti or ulna:ti or ulnar:ti or limb*:ti or hip:ti or hips:ti or trochanteric:ti or intertrochanteric:ti or subtrochanteric:ti or femoral:ti or femur:ti or spine:ti or spinal:ti or vertebra:ti or vertebral:ti or vertebrae:ti or lumbar:ti or shoulder*:ti or glenohumeral:ti or humeroscapular:ti or humeral:ti or radius:ti or wrist:ti or fragil*:ti osteoporosis:ti or osteoporo*:ti OR torax:ti OR chest:ti OR clavicle:ti OR rib:ti OR pelvis:ti OR tibia:ti OR fragil*:ti OR any:ti OR ankle:ti) AND fractur*:ti)

#2
(“fragility fracture”:ti,ab OR “fragility fractures”:ti,ab OR “low energy fracture”:ti,ab OR “low energy fractures”:ti,ab OR “low-energy fracture”:ti,ab OR “low-energy fractures”:ti,ab OR “low trauma fracture”:ti,ab OR “low trauma fractures”:ti,ab OR “low-trauma fracture”:ti,ab OR “low-trauma fractures”:ti,ab OR “low energy trauma”:ti,ab OR “low-energy trauma”:ti,ab OR “low level trauma”:ti,ab OR “low-level trauma”:ti,ab OR “minor trauma fracture”:ti,ab OR “minor trauma fractures”:ti,ab OR “minor-trauma fracture”:ti,ab OR “minor-trauma fractures”:ti,ab OR “minor fracture”:ti,ab OR “minor fractures”:ti,ab OR “minor-fracture”:ti,ab OR “minor-fractures”:ti,ab OR “osteoporotic fracture”:ti,ab OR “osteoporotic fractures”:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#3
#1 AND #2

#4
((recurrent:ti,ab or recurring:ti,ab or repeated:ti,ab or history:ti,ab or chronic:ti,ab or previous:ti,ab or prior:ti,ab or habitual:ti,ab) AND fracture*:ti,ab)

#5
MeSH descriptor: [Medical History Taking] explode all trees

#6
#4 OR #5

#7
#3 AND #6

FAMILY HISTORY OF FRACTURE

Aggiornamento a 8 febbraio 2021

MEDLINE SEARCH:

#1: **159 articles**

((wrist*[ti] or colles[ti] or radius[ti] or “articulatio radiocarpea” [ti] or carpus[ti] or carpal[ti] or radiocarp*[ti] or radial[ti] or forearm*[ti] or humerus[ti] or metacarp*[ti] or barton[ti] or monteggi*[ti] or ulna[ti] or ulnar[ti] or limb*[ti] or hip[ti] or hips[ti] or trochanteric[ti] or intertrochanteric[ti] or subtrochanteric[ti] or femoral[ti] or femur[ti] or spine[ti] or spinal[ti] or vertebra[ti] or vertebral[ti] or vertebrae[ti] or lumbar[ti] or shoulder*[ti] or glenohumeral[ti] or humeroscapular[ti] or humeral[ti] or radius[ti] or wrist[ti] or fragil*[ti] osteoporosis[ti] or osteoporo*[ti]) AND fractur*[ti])

#2:

“fragility fracture”[ti] OR “fragility fractures”[ti] OR “low energy fracture”[ti] OR “low energy fractures”[ti] OR “low-energy fracture”[ti] OR “low-energy fractures”[ti] OR “low trauma fracture”[ti] OR “low trauma fractures”[ti] OR “low-trauma fracture”[ti] OR “low-trauma fractures”[ti] OR “low energy trauma”[ti] OR “low-energy trauma”[ti] OR “low level trauma”[ti] OR “low-level trauma”[ti] OR “minor trauma fracture”[ti] OR “minor trauma fractures”[ti] OR “minor-trauma fracture”[ti] OR “minor-trauma fractures”[ti] OR “minor fracture”[ti] OR “minor fractures”[ti] OR “minor-fracture”[ti] OR “minor-fractures”[ti] OR “osteoporotic fracture”[ti] OR “osteoporotic fractures”[ti]

#3:

#1 OR #2

#4
((familial[tiab] or inherit*[tiab] or heredit*[tiab] or predispos*[tiab] or susceptib*[tiab] OR family[tiab] or maternal[tiab] or parental[tiab]) AND histor*[tiab]) OR "Genetic Predisposition to Disease"[Mesh]

#5
(#3 AND #4) AND limit: Humans

EMBASE search: 445 articles

#1:
((wrist*:ti or colles:ti or radius:ti or “articulatio radiocarpea”:ti or carpus:ti or carpal:ti or radiocarp*:ti or radial:ti or forearm*:ti or humerus:ti or metacarp*:ti or barton:ti or monteggi*:ti or ulna:ti or ulnar:ti or limb*:ti or hip:ti or hips:ti or trochanteric:ti or intertrochanteric:ti or subtrochanteric:ti or femoral:ti or femur:ti or spine:ti or spinal:ti or vertebra:ti or vertebral:ti or vertebrae:ti or lumbar:ti or shoulder*:ti or glenohumeral:ti or humeroscapular:ti or humeral:ti or radius:ti or wrist:ti or fragil*:ti osteoporosis:ti or osteoporo*:ti) AND fractur*:ti)

#2:
'fragility fracture'/exp

#3:
'low energy fracture'/exp

#4:
'low trauma fracture'/exp

#5:
'low energy trauma'/exp

#6:
“fragility fracture”:ti OR “fragility fractures”:ti OR “low energy fracture”:ti OR “low energy fractures”:ti OR “low-energy fracture”:ti OR “low-energy fractures”:ti OR “low trauma fracture”:ti OR “low trauma fractures”:ti OR “low-trauma fracture”:ti OR “low-trauma fractures”:ti OR “low energy trauma”:ti OR “low-energy trauma”:ti OR “low level trauma”:ti OR “low-level trauma”:ti OR “minor trauma fracture”:ti OR “minor trauma fractures”:ti OR “minor-trauma fracture”:ti OR “minor-trauma fractures”:ti OR “minor fracture”:ti OR “minor fractures”:ti OR “minor-fracture”:ti OR “minor-fractures”:ti OR “osteoporotic fracture”:ti OR “osteoporotic fractures”:ti

#7:
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8
((familial:ti,ab or inherit*:ti,ab or heredit*:ti,ab or predispos*:ti,ab or susceptib*:ti,ab OR family:ti,ab or maternal:ti,ab or parental:ti,ab) AND histor*:ti,ab)

#9
'genetic predisposition'

#10
#8 OR #9

#11
#7 AND #10

#12

#11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

COCHRANE SEARCH: 33 articles

1:

((wrist*:ti or colles:ti or radius:ti or “articulatio radiocarpea”:ti or carpus:ti or carpal:ti or radiocarp*:ti or radial:ti or forearm*:ti or humerus:ti or metacarp*:ti or barton:ti or monteggi*:ti or ulna:ti or ulnar:ti or limb*:ti or hip:ti or hips:ti or trochanteric:ti or intertrochanteric:ti or subtrochanteric:ti or femoral:ti or femur:ti or spine:ti or spinal:ti or vertebra:ti or vertebral:ti or vertebrae:ti or lumbar:ti or shoulder*:ti or glenohumeral:ti or humeroscapular:ti or humeral:ti or radius:ti or wrist:ti or fragil*:ti osteoporosis:ti or osteoporo*:ti) AND fractur*:ti)

#2:

MeSH descriptor: [Osteoporotic Fractures] explode all trees

#3:

MeSH descriptor: [Fractures, Spontaneous] explode all trees

#4:

(fragility fracture):ti OR (fragility fractures):ti OR (low energy fracture):ti OR (low energy fractures):ti OR (low-energy fracture):ti OR (low-energy fractures):ti OR (low trauma fracture):ti OR (low trauma fractures):ti OR (low-trauma fracture):ti OR (low-trauma fractures):ti OR (low energy trauma):ti OR (low-energy trauma):ti OR (low level trauma):ti OR (low-level trauma):ti OR (minor trauma fracture):ti OR (minor trauma fractures):ti OR (minor-trauma fracture):ti OR (minor-trauma fractures):ti OR (minor fracture):ti OR (minor fractures):ti OR (minor-fracture):ti OR (minor-fractures):ti OR (osteoporotic fracture):ti OR (osteoporotic fractures):ti OR (pathologic fracture):ti OR (pathological fractures):ti

#5:
#1 OR #2 OR #3 OR #4

#6
((familial:ti,ab or inherit*:ti,ab or heredit*:ti,ab or predispos*:ti,ab or susceptib*:ti,ab OR family:ti,ab or maternal:ti,ab or parental:ti,ab) AND histor*:ti,ab)

#7
MeSH descriptor: [Genetic Predisposition to Disease] explode all trees

#8
#6 OR #7

#9
#5 AND #8

AGE

Aggiornamento a 10 febbraio 2021

MEDLINE SEARCH:

#1: **3414 articles**

((wrist*[ti] or colles[ti] or radius[ti] or “articulatio radiocarpea” [ti] or carpus[ti] or carpal[ti] or radiocarp*[ti] or radial[ti] or forearm*[ti] or humerus[ti] or metacarp*[ti] or barton[ti] or monteggi*[ti] or ulna[ti] or ulnar[ti] or limb*[ti] or hip[ti] or hips[ti] or trochanteric[ti] or intertrochanteric[ti] or subtrochanteric[ti] or femoral[ti] or femur[ti] or spine[ti] or spinal[ti] or vertebra[ti] or vertebral[ti] or vertebrae[ti] or lumbar[ti] or shoulder*[ti] or glenohumeral[ti] or humeroscapular[ti] or humeral[ti] or radius[ti] or wrist[ti] or fragil*[ti] osteoporosis[ti] or osteoporo*[ti] OR torax[ti] OR chest[ti] OR clavicle[ti] OR rib[ti] OR pelvis[ti] OR tibia[ti] OR fragil*[ti] OR any[ti] OR ankle[ti]) AND fractur*[ti])

#2
“fragility fracture”[tiab] OR “fragility fractures”[tiab] OR “low energy fracture”[tiab] OR “low energy fractures”[tiab] OR “low-energy fracture”[tiab] OR “low-energy fractures”[tiab] OR “low trauma fracture”[tiab] OR “low trauma fractures”[tiab] OR “low-trauma fracture”[tiab] OR “low-trauma fractures”[tiab] OR “low energy trauma”[tiab] OR “low-energy trauma”[tiab] OR “low level trauma”[tiab] OR “low-level trauma”[tiab] OR “minor trauma fracture”[tiab] OR “minor trauma fractures”[tiab] OR “minor-trauma fracture”[tiab] OR “minor-trauma fractures”[tiab] OR “minor fracture”[tiab] OR “minor fractures”[tiab] OR “minor-fracture”[tiab] OR “minor-fractures”[tiab] OR “osteoporotic fracture”[tiab] OR “osteoporotic fractures”[tiab] OR osteopor*[tiab]

#3
#1 AND #2

#4
age[tiab] OR year*[tiab]

#5
(#3 AND #4) AND limit: Humans

EMBASE search: 3325 articles

#1:

((wrist*:ti or colles:ti or radius:ti or “articulatio radiocarpea”:ti or carpus:ti or carpal:ti or radiocarp*:ti or radial:ti or forearm*:ti or humerus:ti or metacarp*:ti or barton:ti or monteggi*:ti or ulna:ti or ulnar:ti or limb*:ti or hip:ti or hips:ti or trochanteric:ti or intertrochanteric:ti or subtrochanteric:ti or femoral:ti or femur:ti or spine:ti or spinal:ti or vertebra:ti or vertebral:ti or vertebrae:ti or lumbar:ti or shoulder*:ti or glenohumeral:ti or humeroscapular:ti or humeral:ti or radius:ti or wrist:ti or fragil*:ti osteoporosis:ti or osteoporo*:ti OR torax:ti OR chest:ti OR clavicle:ti OR rib:ti OR pelvis:ti OR tibia:ti OR fragil*:ti OR any:ti OR ankle:ti) AND fractur*:ti)

#2
“fragility fracture”:ti,ab OR “fragility fractures”:ti,ab OR “low energy fracture”:ti,ab OR “low energy fractures”:ti,ab OR “low-energy fracture”:ti,ab OR “low-energy fractures”:ti,ab OR “low trauma fracture”:ti,ab OR “low trauma fractures”:ti,ab OR “low-trauma fracture”:ti,ab OR “low-trauma fractures”:ti,ab OR “low energy trauma”:ti,ab OR “low-energy trauma”:ti,ab OR “low level trauma”:ti,ab OR “low-level trauma”:ti,ab OR “minor trauma fracture”:ti,ab OR “minor trauma fractures”:ti,ab OR “minor-trauma fracture”:ti,ab OR “minor-trauma fractures”:ti,ab OR “minor fracture”:ti,ab OR “minor fractures”:ti,ab OR “minor-fracture”:ti,ab OR “minor-fractures”:ti,ab OR “osteoporotic fracture”:ti,ab OR “osteoporotic fractures”:ti,ab OR osteopor*:ti,ab

#3
#1 AND #2

#4
age:ti,ab OR year*:ti,ab

#5
#3 AND #4

#6
#5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

COCHRANE SEARCH: 1017 article

#1

((wrist*:ti or colles:ti or radius:ti or “articulatio radiocarpea”:ti or carpus:ti or carpal:ti or radiocarp*:ti or radial:ti or forearm*:ti or humerus:ti or metacarp*:ti or barton:ti or monteggi*:ti or ulna:ti or ulnar:ti or limb*:ti or hip:ti or hips:ti or trochanteric:ti or intertrochanteric:ti or subtrochanteric:ti or femoral:ti or femur:ti or spine:ti or spinal:ti or vertebra:ti or vertebral:ti or vertebrae:ti or lumbar:ti or shoulder*:ti or glenohumeral:ti or humeroscapular:ti or humeral:ti or radius:ti or wrist:ti or fragil*:ti osteoporosis:ti or osteoporo*:ti OR torax:ti OR chest:ti OR clavicle:ti OR rib:ti OR pelvis:ti OR tibia:ti OR fragil*:ti OR any:ti OR ankle:ti) AND fractur*:ti)

#2

(“fragility fracture”:ti,ab OR “fragility fractures”:ti,ab OR “low energy fracture”:ti,ab OR “low energy fractures”:ti,ab OR “low-energy fracture”:ti,ab OR “low-energy fractures”:ti,ab OR “low trauma fracture”:ti,ab OR “low trauma fractures”:ti,ab OR “low-trauma fracture”:ti,ab OR “low-trauma fractures”:ti,ab OR “low energy trauma”:ti,ab OR “low-energy trauma”:ti,ab OR “low level trauma”:ti,ab OR “low-level trauma”:ti,ab OR “minor trauma fracture”:ti,ab OR “minor trauma fractures”:ti,ab OR “minor-trauma fracture”:ti,ab OR “minor-trauma fractures”:ti,ab OR “minor fracture”:ti,ab OR “minor fractures”:ti,ab OR “minor-fracture”:ti,ab OR “minor-fractures”:ti,ab OR “osteoporotic fracture”:ti,ab OR “osteoporotic fractures”:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#3
#1 AND #2

#4
age:ti,ab OR year*:ti,ab

#5
#3 AND #4

REMAINING FACTORS NOT CONSIDERED BY LG NICE

Aggiornato al 25/02/2021

MEDLINE SEARCH:

#1: **8305 articles**

“fragility fracture”[tiab] OR “fragility fractures”[tiab] OR “low energy fracture”[tiab] OR “low energy fractures”[tiab] OR “low-energy fracture”[tiab] OR “low-energy fractures”[tiab] OR “low trauma fracture”[tiab] OR “low trauma fractures”[tiab] OR “low-trauma fracture”[tiab] OR “low-trauma fractures”[tiab] OR “low energy trauma”[tiab] OR “low-energy trauma”[tiab] OR “low level trauma”[tiab] OR “low-level trauma”[tiab] OR “minor trauma fracture”[tiab] OR “minor trauma fractures”[tiab] OR “minor-trauma fracture”[tiab] OR “minor-trauma fractures”[tiab] OR “minor fracture”[tiab] OR “minor fractures”[tiab] OR “minor-fracture”[tiab] OR “minor-fractures”[tiab] OR “osteoporotic fracture”[tiab] OR “osteoporotic fractures”[tiab] OR (osteoporo*[tiab] AND fractur*[tiab])

#2

menopaus*[tiab] OR antiandrogen*[tiab] OR “Gonadotropin-Releasing Hormone”[tiab] OR “Gonadotropin Releasing Hormone”[tiab] OR GnRH[tiab] OR Buserelin[tiab] OR Goserelin[tiab] OR Leuprolide[tiab] OR Nafarelin[tiab] OR “Triptorelin Pamoate”[tiab] OR “Triptorelin-Pamoate”[tiab] OR antiandrogen*[tiab] OR anti-androgen*[tiab] OR “androgen antagonist”[tiab] OR “androgen antagonists”[tiab] OR “androgen receptor antagonist”[tiab] OR “androgen receptor antagonists”[tiab] OR “androgen receptor blocker”[tiab] OR “androgen receptor blockers”[tiab] OR “nonsteroidal anti-androgens”[tiab] OR “nonsteroidal antiandrogens”[tiab] OR “nonsteroidal anti-androgen”[tiab] OR “nonsteroidal antiandrogen”[tiab] OR “non-steroidal anti-androgens”[tiab] OR “non-steroidal antiandrogens”[tiab] OR “non-steroidal anti-androgen”[tiab] OR “non-steroidal antiandrogen”[tiab] OR “lupus erythematosus”[tiab] OR lupus[tiab] OR “lupus nephritis”[tiab] OR “lupus vasculitis”[tiab] OR “physical disability”[tiab] OR “physical disabilities”[tiab] OR “physical impairment”[tiab] OR “physical impairments”[tiab] OR “cerebral palsy”[tiab] OR “cerebral-palsy”[tiab] OR spastic*[tiab] OR “spinal cord injury”[tiab] OR “spinal cord injuries”[tiab] OR parapleg*[tiab] OR (parkinson*[tiab] AND (“vertebral fracture”[tiab] OR “vertebral fractures”[tiab])) OR ("Dementia"[Mesh] OR "Alzheimer Disease"[Mesh] OR dement*[tiab] OR Alzheimer*[tiab] OR AD*[tiab] OR “mild cognitive impairment”[tiab] OR "mild cognitive impairments" [tiab] OR MCI*[tiab] OR "mild neurocognitive disorder"[tiab] OR "mild neurocognitive disorders"[tiab] OR "Cognition Disorders"[Mesh] OR "Cognitive Dysfunction"[Mesh] OR “peripheral vascular disease”[tiab] OR “peripheral vascular diseases”[tiab] OR "Peripheral Vascular Diseases"[Mesh] OR “peripheral vascular disorder”[tiab] OR “peripheral vascular disorders”[tiab] OR “peripheral vascular malformation”[tiab] OR “peripheral vascular malformations”[tiab] OR “peripheral vascular anomaly”[tiab] OR “peripheral vascular anomalies”[tiab] OR “peripheral vascular abnormality”[tiab] OR “peripheral vascular abnormalities”[tiab] OR “peripheral vascular dysfunction”[tiab] OR “peripheral vascular dysfunctions”[tiab] OR PVD*[tiab] OR “peripheric vascular disease”[tiab] OR “peripheric vascular diseases”[tiab] OR "Peripheric Vascular Diseases"[Mesh] OR “peripheric vascular disorder”[tiab] OR “peripheric vascular disorders”[tiab] OR “peripheric vascular malformation”[tiab] OR “peripheric vascular malformations”[tiab] OR “peripheric vascular anomaly”[tiab] OR “peripheric vascular anomalies”[tiab] OR “peripheric vascular abnormality”[tiab] OR “peripheric vascular abnormalities”[tiab] OR “peripheric vascular

dysfunction”[tiab] OR “peripheric vascular dysfunctions”[tiab] OR “chronic renal failure”[tiab] OR “chronic kidney disease”[tiab] OR “chronic renal failures”[tiab] OR “chronic kidney diseases”[tiab] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR “chronic renal insufficiency”[tiab] OR “chronic renal insufficiencies”[tiab] OR ESRD*[tiab] “end stage renal”[tiab] OR “end-stage renal”[tiab] OR CRF*[tiab] OR CRD*[tiab] OR CRI*[tiab] OR CKF*[tiab] OR CKD*[tiab] OR CKI*[tiab])

#3

diabet*[tiab] OR “diabetes mellitus”[tiab] OR “diabetes”[tiab]

#4: dal 2019

#3 Filters: from 2019/1/1 - 3000/12/12

#5

HIV[tiab] OR AIDS[tiab] OR “Acquired Immunodeficiency Syndrome”[tiab] OR “Human immunodeficiency virus”[tiab]

#6: da Agosto 2019

#5 Filters: from 2019/8/1 - 3000/12/12

#7

parkinson*[tiab] AND (“hip fracture”[tiab] OR “hip fractures”[tiab] OR “non vertebral fracture”[tiab] OR “non vertebral fractures”[tiab] OR “non-vertebral fracture”[tiab] OR “non-vertebral fractures”[tiab])

#8: da Marzo 2019

#7 Filters: from 2019/3/1 - 3000/12/12

#9

“systemic sclerosis”[tiab] OR scleroderma[tiab]

#10: dal 2018

#9 Filters: from 2018/1/1 - 3000/12/12

#11

COPD[tiab] OR “chronic obstructive pulmonary disease”[tiab] OR “chronic obstructive pulmonary diseases”[tiab]

#12: da Ottobre 2017

#11 Filters: from 2017/10/1 - 3000/12/12

#13

“Rheumatoid arthritis”[tiab]

#14: da Settembre 2017

#13 Filters: from 2017/9/1 - 3000/12/12

#15

“Inflammatory Bowel Diseases”[tiab] OR “Inflammatory Bowel Disease”[tiab] OR “Crohn's Disease"[tiab] OR “Crohn Disease"[tiab] OR “Crohn's Diseases"[tiab] OR “Crohn Diseases"[tiab]

#16: da Febbraio 2017

#15 Filters: from 2017/2/1 - 3000/12/12

#17

“Psoriatic arthritis”[tiab] OR “Psoriatic-arthritis”[tiab] OR Spondylarthropath*[tiab] OR “connective tissue disease”[tiab] OR “connective tissue diseases”[tiab] OR “skin disease”[tiab] OR “skin diseases”[tiab] OR "Connective Tissue Diseases"[Mesh]

#18: da 2016

#17 Filters: from 2016/1/1 - 3000/12/12

#19

LnRH[tiab] OR “luteinizing hormone-releasing hormone”[tiab] OR “luteinizing hormone releasing hormone”[tiab] OR “aromatase inhibitors”[tiab] OR “aromatase inhibitor”[tiab] OR tamoxifen[tiab] OR “Adjuvant hormonal therapy” ((adjuvant[tiab] OR hormonal[tiab]) AND (cancer[tiab] OR tumor[tiab] OR malignan*[tiab] OR neoplasm*[tiab]))

#20: da Maggio 2015

#19 Filters: from 2015/5/1 - 3000/12/12

#21

“multiple sclerosis”[tiab]

#22: da Novembre 2012

#21 Filters: from 2012/11/1 - 3000/12/12

#23

gender[tiab] OR sex[tiab] OR (men[tiab] AND women[tiab]) OR (male[tiab] AND female[tiab])

#24: da Settembre 2002

#23 Filters: from 2002/9/1 - 3000/12/12

#25

#2 OR #4 OR #6 OR #8 OR #10 OR #12 OR #14 OR #16 OR #18 OR #20 OR #22 OR #24

#26

#1 AND #25

EMBASE search: 8513 articles

#1:
“fragility fracture”:ti,ab OR “fragility fractures”:ti,ab OR “low energy fracture”:ti,ab OR “low energy fractures”:ti,ab OR “low-energy fracture”:ti,ab OR “low-energy fractures”:ti,ab OR “low trauma fracture”:ti,ab OR “low trauma fractures”:ti,ab OR “low-trauma fracture”:ti,ab OR “low-trauma fractures”:ti,ab OR “low energy trauma”:ti,ab OR “low-energy trauma”:ti,ab OR “low level trauma”:ti,ab OR “low-level trauma”:ti,ab OR “minor trauma fracture”:ti,ab OR “minor trauma fractures”:ti,ab OR “minor-trauma fracture”:ti,ab OR “minor-trauma fractures”:ti,ab OR “minor fracture”:ti,ab OR “minor fractures”:ti,ab OR “minor-fracture”:ti,ab OR “minor-fractures”:ti,ab OR “osteoporotic fracture”:ti,ab OR “osteoporotic fractures”:ti,ab OR (osteoporo*:ti,ab AND fractur*:ti,ab)

#2

menopaus*:ti,ab OR antiandrogen*:ti,ab OR “Gonadotropin-Releasing Hormone”:ti,ab OR “Gonadotropin Releasing Hormone”:ti,ab OR GnRH:ti,ab OR Buserelin:ti,ab OR Goserelin:ti,ab OR Leuprolide:ti,ab OR Nafarelin:ti,ab OR “Triptorelin Pamoate”:ti,ab OR “Triptorelin-Pamoate”:ti,ab OR antiandrogen*:ti,ab OR anti-androgen*:ti,ab OR “androgen antagonist”:ti,ab OR “androgen antagonists”:ti,ab OR “androgen receptor antagonist”:ti,ab OR “androgen receptor antagonists”:ti,ab OR “androgen receptor blocker”:ti,ab OR “androgen receptor blockers”:ti,ab OR “nonsteroidal anti-androgens”:ti,ab OR “nonsteroidal antiandrogens”:ti,ab OR “nonsteroidal anti-androgen”:ti,ab OR “nonsteroidal antiandrogen”:ti,ab OR “non-steroidal anti-androgens”:ti,ab OR “non-steroidal antiandrogens”:ti,ab OR “non-steroidal anti-androgen”:ti,ab OR “non-steroidal antiandrogen”:ti,ab OR “lupus erythematosus”:ti,ab OR lupus:ti,ab OR “lupus nephritis”:ti,ab OR “lupus vasculitis”:ti,ab OR “physical disability”:ti,ab OR “physical disabilities”:ti,ab OR “physical impairment”:ti,ab OR “physical impairments”:ti,ab OR “cerebral palsy”:ti,ab OR “cerebral-palsy”:ti,ab OR spastic*:ti,ab OR “spinal cord injury”:ti,ab OR “spinal cord injuries”:ti,ab OR parapleg*:ti,ab OR (parkinson*:ti,ab AND (“vertebral fracture”:ti,ab OR “vertebral fractures”:ti,ab)) OR (“dementia” OR "Alzheimer Disease" OR "Cognitive defect" OR "Peripheral Vascular Diseases" OR "chronic kidney failure" OR dement*:ti,ab OR Alzheimer*:ti,ab OR AD*:ti,ab OR “mild cognitive impairment”:ti,ab OR "mild cognitive impairments":ti,ab OR MCI*:ti,ab OR "mild neurocognitive disorder":ti,ab OR "mild neurocognitive disorders":ti,ab OR “peripheral vascular disease”:ti,ab OR “peripheral vascular diseases”:ti,ab OR “peripheral vascular disorder”:ti,ab OR “peripheral vascular disorders”:ti,ab OR “peripheral vascular malformation”:ti,ab OR “peripheral vascular malformations”:ti,ab OR “peripheral vascular anomaly”:ti,ab OR “peripheral vascular anomalies”:ti,ab OR “peripheral vascular abnormality”:ti,ab OR “peripheral vascular abnormalities”:ti,ab OR “peripheral vascular dysfunction”:ti,ab OR “peripheral vascular dysfunctions”:ti,ab OR PVD*:ti,ab OR “peripheric vascular disease”:ti,ab OR “peripheric vascular diseases”:ti,ab OR “peripheric vascular disorder”:ti,ab OR “peripheric vascular disorders”:ti,ab OR “peripheric vascular malformation”:ti,ab OR “peripheric vascular malformations”:ti,ab OR “peripheric vascular anomaly”:ti,ab OR “peripheric vascular anomalies”:ti,ab OR “peripheric vascular abnormality”:ti,ab OR “peripheric vascular abnormalities”:ti,ab OR “peripheric vascular dysfunction”:ti,ab OR “peripheric vascular dysfunctions”:ti,ab OR “chronic renal failure”:ti,ab OR “chronic kidney disease”:ti,ab OR “chronic renal failures”:ti,ab OR “chronic kidney diseases”:ti,ab OR “chronic renal insufficiency”:ti,ab OR “chronic renal insufficiencies”:ti,ab OR ESRD*:ti,ab “end stage renal”:ti,ab OR “end-stage renal”:ti,ab OR CRF*:ti,ab OR CRD*:ti,ab OR CRI*:ti,ab OR CKF*:ti,ab OR CKD*:ti,ab OR CKI*:ti,ab)

#3

diabet*:ti,ab OR “diabetes mellitus”:ti,ab OR “diabetes”:ti,ab

#4: dal 2019

#3 Filters: from 2019/1/1 - 3000/12/12

#5

HIV:ti,ab OR AIDS:ti,ab OR “Acquired Immunodeficiency Syndrome”:ti,ab OR “Human immunodeficiency virus”:ti,ab

#6: da Agosto 2019

#5 Filters: from 2019/8/1 - 3000/12/12

#7

parkinson*:ti,ab AND (“hip fracture”:ti,ab OR “hip fractures”:ti,ab OR “non vertebral fracture”:ti,ab OR “non vertebral fractures”:ti,ab OR “non-vertebral fracture”:ti,ab OR “non-vertebral fractures”:ti,ab)

#8: da Marzo 2019

#7 Filters: from 2019/3/1 - 3000/12/12

#9

“systemic sclerosis”:ti,ab OR scleroderma:ti,ab

#10: dal 2018

#9 Filters: from 2018/1/1 - 3000/12/12

#11

COPD:ti,ab OR “chronic obstructive pulmonary disease”:ti,ab OR “chronic obstructive pulmonary diseases”:ti,ab

#12: da Ottobre 2017

#11 Filters: from 2017/10/1 - 3000/12/12

#13

“Rheumatoid arthritis”:ti,ab

#14: da Settembre 2017

#13 Filters: from 2017/9/1 - 3000/12/12

#15

“Inflammatory Bowel Diseases”:ti,ab OR “Inflammatory Bowel Disease”:ti,ab OR “Crohn's Disease”:ti,ab OR “Crohn Disease”:ti,ab OR “Crohn's Diseases”:ti,ab OR “Crohn Diseases”:ti,ab

#16: da Febbraio 2017

#15 Filters: from 2017/2/1 - 3000/12/12

#17

“Psoriatic arthritis”:ti,ab OR “Psoriatic-arthritis”:ti,ab OR Spondylarthropath*:ti,ab OR “connective tissue disease”:ti,ab OR “connective tissue diseases”:ti,ab OR “skin disease”:ti,ab OR “skin diseases”:ti,ab

#18: da 2016

#17 Filters: from 2016/1/1 - 3000/12/12

#19

LnRH:ti,ab OR “luteinizing hormone-releasing hormone”:ti,ab OR “luteinizing hormone releasing hormone”:ti,ab OR “aromatase inhibitors”:ti,ab OR “aromatase inhibitor”:ti,ab OR tamoxifen:ti,ab OR “Adjuvant hormonal therapy” ((adjuvant:ti,ab OR hormonal:ti,ab) AND (cancer:ti,ab OR tumor:ti,ab OR malignan*:ti,ab OR neoplasm*:ti,ab))

#20: da Maggio 2015

#19 Filters: from 2015/5/1 - 3000/12/12

#21

“multiple sclerosis”:ti,ab

#22: da Novembre 2012

#21 Filters: from 2012/11/1 - 3000/12/12

#23

gender:ti,ab OR sex:ti,ab OR (men:ti,ab AND women:ti,ab) OR (male:ti,ab AND female:ti,ab)

#24: da Settembre 2002

#23 Filters: from 2002/9/1 - 3000/12/12

#25

#2 OR #4 OR #6 OR #8 OR #10 OR #12 OR #14 OR #16 OR #18 OR #20 OR #22 OR #24

#26

#1 AND #25

COCHRANE SEARCH: 1182 articles

1:

“fragility fracture”:ti,ab OR “fragility fractures”:ti,ab OR “low energy fracture”:ti,ab OR “low energy fractures”:ti,ab OR “low-energy fracture”:ti,ab OR “low-energy fractures”:ti,ab OR “low trauma fracture”:ti,ab OR “low trauma fractures”:ti,ab OR “low-trauma fracture”:ti,ab OR “low-trauma fractures”:ti,ab OR “low energy trauma”:ti,ab OR “low-energy trauma”:ti,ab OR “low level trauma”:ti,ab OR “low-level trauma”:ti,ab OR “minor trauma fracture”:ti,ab OR “minor trauma fractures”:ti,ab OR “minor-trauma fracture”:ti,ab OR “minor-trauma fractures”:ti,ab OR “minor fracture”:ti,ab OR “minor fractures”:ti,ab OR “minor-fracture”:ti,ab OR “minor-fractures”:ti,ab OR “osteoporotic fracture”:ti,ab OR “osteoporotic fractures”:ti,ab OR (osteoporo*:ti,ab AND fractur*:ti,ab)

#2:

menopaus*:ti,ab OR antiandrogen*:ti,ab OR “Gonadotropin-Releasing Hormone”:ti,ab OR “Gonadotropin Releasing Hormone”:ti,ab OR GnRH:ti,ab OR Buserelin:ti,ab OR Goserelin:ti,ab OR Leuprolide:ti,ab OR Nafarelin:ti,ab OR “Triptorelin Pamoate”:ti,ab OR “Triptorelin-Pamoate”:ti,ab OR antiandrogen*:ti,ab OR anti-androgen*:ti,ab OR “androgen antagonist”:ti,ab OR “androgen antagonists”:ti,ab OR “androgen receptor antagonist”:ti,ab OR “androgen receptor antagonists”:ti,ab OR “androgen receptor blocker”:ti,ab OR “androgen receptor blockers”:ti,ab OR “nonsteroidal anti-androgens”:ti,ab OR “nonsteroidal antiandrogens”:ti,ab OR “nonsteroidal anti-androgen”:ti,ab OR “nonsteroidal antiandrogen”:ti,ab OR “non-steroidal anti-androgens”:ti,ab OR “non-steroidal antiandrogens”:ti,ab OR “non-steroidal anti-androgen”:ti,ab OR “non-steroidal antiandrogen”:ti,ab OR “lupus erythematosus”:ti,ab OR lupus:ti,ab OR “lupus nephritis”:ti,ab OR “lupus vasculitis”:ti,ab OR “physical disability”:ti,ab OR “physical disabilities”:ti,ab OR “physical impairment”:ti,ab OR “physical impairments”:ti,ab OR “cerebral palsy”:ti,ab OR “cerebral-palsy”:ti,ab OR spastic*:ti,ab OR “spinal cord injury”:ti,ab OR “spinal cord injuries”:ti,ab OR parapleg*:ti,ab OR (parkinson*:ti,ab AND (“vertebral fracture”:ti,ab OR “vertebral fractures”:ti,ab)) OR (demented:ti,ab OR dementic:ti,ab OR dementia:ti,ab OR Alzheimer*:ti,ab OR AD*:ti,ab OR “mild cognitive impairment”:ti,ab OR "mild cognitive impairments":ti,ab OR MCI*:ti,ab OR "mild neurocognitive disorder":ti,ab OR "mild neurocognitive disorders":ti,ab OR “peripheral vascular disease”:ti,ab OR “peripheral vascular diseases”:ti,ab OR “peripheral vascular disorder”:ti,ab OR “peripheral vascular disorders”:ti,ab OR “peripheral vascular malformation”:ti,ab OR “peripheral vascular malformations”:ti,ab OR “peripheral vascular anomaly”:ti,ab OR “peripheral vascular anomalies”:ti,ab OR “peripheral vascular abnormality”:ti,ab OR “peripheral vascular abnormalities”:ti,ab OR “peripheral vascular dysfunction”:ti,ab OR “peripheral vascular dysfunctions”:ti,ab OR PVD*:ti,ab OR “peripheric vascular disease”:ti,ab OR “peripheric vascular diseases”:ti,ab OR “peripheric vascular disorder”:ti,ab OR “peripheric vascular disorders”:ti,ab OR “peripheric vascular malformation”:ti,ab OR “peripheric vascular malformations”:ti,ab OR “peripheric vascular anomaly”:ti,ab OR “peripheric vascular anomalies”:ti,ab OR “peripheric vascular abnormality”:ti,ab OR “peripheric vascular abnormalities”:ti,ab OR “peripheric vascular dysfunction”:ti,ab OR “peripheric vascular dysfunctions”:ti,ab OR “chronic renal failure”:ti,ab OR “chronic kidney disease”:ti,ab OR “chronic renal failures”:ti,ab OR “chronic kidney diseases”:ti,ab OR “chronic renal insufficiency”:ti,ab OR “chronic renal insufficiencies”:ti,ab OR ESRD*:ti,ab “end stage renal”:ti,ab OR “end-stage renal”:ti,ab OR CRF*:ti,ab OR CRD*:ti,ab OR CRI*:ti,ab OR CKF*:ti,ab OR CKD*:ti,ab OR CKI*:ti,ab OR (MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Peripheral Vascular Diseases] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees))

#3

diabet*:ti,ab OR “diabetes mellitus”:ti,ab OR “diabetes”:ti,ab

#4: dal 2019

#3 Filters: from 2019/1/1 - 3000/12/12

#5

HIV:ti,ab OR AIDS:ti,ab OR “Acquired Immunodeficiency Syndrome”:ti,ab OR “Human immunodeficiency virus”:ti,ab

#6: da Agosto 2019

#5 Filters: from 2019/8/1 - 3000/12/12

#7

parkinson*:ti,ab AND (“hip fracture”:ti,ab OR “hip fractures”:ti,ab OR “non vertebral fracture”:ti,ab OR “non vertebral fractures”:ti,ab OR “non-vertebral fracture”:ti,ab OR “non-vertebral fractures”:ti,ab)

#8: da Marzo 2019

#7 Filters: from 2019/3/1 - 3000/12/12

#9

“systemic sclerosis”:ti,ab OR scleroderma:ti,ab

#10: dal 2018

#9 Filters: from 2018/1/1 - 3000/12/12

#11

COPD:ti,ab OR “chronic obstructive pulmonary disease”:ti,ab OR “chronic obstructive pulmonary diseases”:ti,ab

#12: da Ottobre 2017

#11 Filters: from 2017/10/1 - 3000/12/12

#13

“Rheumatoid arthritis”:ti,ab

#14: da Settembre 2017

#13 Filters: from 2017/9/1 - 3000/12/12

#15

“Inflammatory Bowel Diseases”:ti,ab OR “Inflammatory Bowel Disease”:ti,ab OR “Crohn's Disease":ti,ab OR “Crohn Disease":ti,ab OR “Crohn's Diseases":ti,ab OR “Crohn Diseases":ti,ab

#16: da Febbraio 2017

#15 Filters: from 2017/2/1 - 3000/12/12

#17

“Psoriatic arthritis”:ti,ab OR “Psoriatic-arthritis”:ti,ab OR Spondylarthropath*:ti,ab OR “connective tissue disease”:ti,ab OR “connective tissue diseases”:ti,ab OR “skin disease”:ti,ab OR “skin diseases”:ti,ab OR "Connective Tissue Diseases"[Mesh]

#18: da 2016

#17 Filters: from 2016/1/1 - 3000/12/12

#19

LnRH:ti,ab OR “luteinizing hormone-releasing hormone”:ti,ab OR “luteinizing hormone releasing hormone”:ti,ab OR “aromatase inhibitors”:ti,ab OR “aromatase inhibitor”:ti,ab OR tamoxifen:ti,ab OR “Adjuvant hormonal therapy” ((adjuvant:ti,ab OR hormonal:ti,ab) AND (cancer:ti,ab OR tumor:ti,ab OR malignan*:ti,ab OR neoplasm*:ti,ab))

#20: da Maggio 2015

#19 Filters: from 2015/5/1 - 3000/12/12

#21

“multiple sclerosis”:ti,ab

#22: da Novembre 2012

#21 Filters: from 2012/11/1 - 3000/12/12

#23

gender:ti,ab OR sex:ti,ab OR (men:ti,ab AND women:ti,ab) OR (male:ti,ab AND female:ti,ab)

#24: da Settembre 2002

#23 Filters: from 2002/9/1 - 3000/12/12

#25

#2 OR #4 OR #6 OR #8 OR #10 OR #12 OR #14 OR #16 OR #18 OR #20 OR #22 OR #24

#26

#1 AND #25

Per le search strategy dedicate ai domini di Valori e Accettabilità/Fattibilità far riferimento al Quesito 1.

Appendice B. Tabelle delle caratteristiche degli studi inclusi ed esclusi.

Study	**Predictors of imminent non-vertebral fracture in elderly women with osteoporosis, low bone mass, or a history of fracture, based on data from the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos)** **Adachi 2019**
Study type	Population-based prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 3228
Countries and Settings	Vancouver, Calgary, Saskatoon, Toronto, Hamilton, Kingston, Quebec, Halifax, St. John's
Funding	Funding for this research was provided by Amgen Inc. to Policy Analysis Inc. (PAI)
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [% 65-74, %75-84, % ≥85]: 46.3%, 43.7%, 10% Gender (% female): 100% Ethnicity (% Caucasian): not reported
Patient characteristics	The study population comprised women, who at the Year 5 Exam or Year 10 Exam were aged ≥ 65 years and had osteoporosis, low bone mass, or a history of fracture. Participants thus could contribute up to two observations in total, one per qualifying exam, and all observations were pooled for analyses.
Intervention	Low-trauma non-vertebral fracture of selected skeletal sites was ascertained beginning on the day after the date of each qualifying exam and ending 730 days later, on the date of loss to follow-up, or on the date of death. Selected non-vertebral sites included the ankle, arm, clavicle, elbow, foot, hand, hip, leg, knee, pelvis, and rib as well as other miscellaneous sites.

	Fractures were identified in the CaMos via yearly postal questionnaires and/or questionnaires administered at scheduled interviews. Structured interview confirmation of postal questionnaires determined the fracture-specific date, site, circumstances, trauma, and management. Independent medical records were obtained for 78% of all incident fractures, and all available x-ray reports were used to classify/confirm fractures by body site.
Outcomes	- Incident low-trauma non-vertebral fracture of selected skeletal sites

Study	COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures Adas-Okuma 2020
Study type	Cross sectional study
Number of studies/ number of participants	N= 172
Countries and Settings	Brazil
Funding	The Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) supported the authors
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: COPD group: 66.2 years, control group: 64.1 years Gender (n. female):COPD group: 36, control group: 34 Ethnicity (% Caucasian): not reported
Patient characteristics	The COPD group (COPDG) comprised subjects undergoing regular follow-up at the Pulmonary Rehabilitation Centre of the EPM/UNIFESP (Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo), who were invited to participate in the study. The group included patients of both sexes and older than 40 years of age who were diagnosed with stable COPD and had not used oral glucocorticoids in the previous 3 months. The control group (CG) comprised volunteers recruited in the university (staff or patients' companions) and subjects from the community who were non-smokers or were former smokers for more than 1 year, without previous pulmonary disease and with a normal spirometry test. We excluded from both groups those subjects using drugs that could affect bone mass (with the exception of calcium and vitamin D) or with a history of chronic diseases, active cancer, renal insufficiency, primary hyperparathyroidism, and hyperthyroidism, as well as individuals unable to complete the questionnaire or to undergo the pulmonary function test.

Intervention	All subjects answered a questionnaire about personal medical history (current and previous illnesses), alcoholism and smoking habits (quantified in pack-years), regular medications in use, number of times using oral glucocorticoids in the previous year, fractures in the previous 5 years resulting or not from falls (except fractures of the skull, hands, and feet), and physical activity (at least twice a week). Blood samples were collected in the morning after at least 8 h of fasting for measurement of levels of parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX), procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP), osteocalcin, total calcium, creatinine, and thyroid stimulating hormone (TSH). The samples were processed and frozen at − 70 °C for further laboratory testing. Following anthropometric assessments (weight, height, and body mass index [BMI]), all subjects underwent lumbar spine, femur, and whole-body DXA.
Outcomes	- To assess the prevalence of osteopenia, osteoporosis, and fractures in patients with COPD - To identify potential risk factors for fractures in the population in study

Study	**Hip fracture risk factors and the discriminability of hip fracture risk vary by age: a case-control study** **Anpalahan 2014**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 490
Countries and Settings	Australia
Funding	None
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: female cohort ≤ 80 years: fracture group: 74.3 years, control group: 74.1 years; male cohort ≤ 80 years: fracture group: 73.9 years, control group: 73.5 years; female cohort > 80 years: fracture group: 86.3 years, control group: 85.8 years; male cohort > 80 years: fracture group: 85.9 years, control group: 85.2 years Gender (n. female): fracture group: 173, control, group: 173 Ethnicity (% Caucasian): 100%
Patient characteristics	All consecutive admissions of first osteoporotic hip fracture in Caucasian females and males aged over 60 years during a 24-month period were studied. Patients with previous hip fracture or arthroplasty, those clinically deemed to have a non-osteoporotic hip fracture (fractures as a result of high trauma and secondary causes, such as Paget's disease, malignancy, end stage renal disease [ESRD]), not able to mobilize independently before admission and receiving palliative care were excluded. For each patient with hip fracture, an age- (within 3 years) and sex-matched control was derived from patients admitted under a General Medical Unit on the same day. The exclusion criteria for the controls were the same as for the cases, and included previous history of hip fracture or hip arthroplasty, Paget's disease, active malignancy, ESRD, not able

	to mobilize independently before admission and the patient receiving palliative care. If more than one suitable control was available, then the control was randomly matched using a computer-generated random number.
Intervention	After obtaining consent, the following information was prospectively collected by interviewing patients and/or next of kin, reviewing medical records and by contacting other health services. Comorbidities were assessed by calculating Charlson Comorbidity Index (CCI) score. The presence of dementia, neuromuscular disorders and secondary causes of osteoporosis, such as rheumatoid arthritis, and history of hyperthyroidism and diabetes, were also recorded. In addition to routine investigations, patients and controls had measurement of plasma 25-hydroxyvitamin D (25OHD) and thyroid function. Lateral chest and/or thoracolumbar spine X-rays were examined for vertebral fractures.A vertebral fracture was deemed present only if there was a definite clinical history, or the fracture could be confirmed radiologically (N=83). If neither was available, the patient was classified in the non-fracture group (N=83). Similarly, if verification of family history was not possible, hip fracture in first degree relatives was deemed absent.
Outcomes	- To determine the important risk factors for hip fracture and the discriminability of hp fracture risk in different age cohorts

Study	**Bone mineral density, bone turnover markers and fractures inpatients with systemic sclerosis: a case control study** **Atteritano 2013**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 108
Countries and Settings	Italy
Funding	Not reported
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: SSc group: 54.43 years, control group: 54.66 years Gender (% female): 100% Ethnicity (% Caucasian): 100%
Patient characteristics	Inclusion criteria were women 49 to 60 yrs of age and with at least 12 months of menopause at baseline, had not had a menstrual period in the preceding year and had not undergone surgically induced menopause, had a follicle-stimulating hormone (FSH) level .50 IU/liter and a serum 17b-estradiol (E2) level #100 pmol/liter. Eligibility criteria required the absence of any other rheumatic disorders, clinical or laboratory abnormalities that suggested cardiovascular, hepatic or renal disorders; coagulopathy, use of oral or transdermal estrogen, progestin, androgen or other steroids; use of biphosphonates, cholesterol-lowering therapy, cardiovascular medications, or other therapies that could influence bone metabolism, in particular, systemic or local corticosteroids for more than 1 month overall.
Intervention	Disease duration was defined as the time elapsed between the onset of first-disease related symptoms and enrollment. The distinction between limited and diffuse cutaneous SSc was made according to the criteria of LeRoy et al. SSc activity was

	assessed according to the preliminary composite index proposed by the European Scleroderma Study Group and disease severity was assessed according to the Medsger's severity score. Fifty-four healthy postmenopausal women matched for age, body mass index (BMI), menopausal age and smoking habits, addressed to our outpatient clinic from their gynecologist for suspicion of osteoporosis served as the control group. All subjects were required to have self reported sun exposure of 1 or more hours for day on 5 or more day per week during at least the preceding summer. None of the subjects in both group were on supplementation with calcium and vitamin D.
Outcomes	- To elucidate the pathophysiology of systemic sclerosis-related osteoporosis and the prevalence of vertebral fragility fracture in postmenopausal women with systemic sclerosis

Study	**Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data** **Bonafede 2016**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 163186
Countries and Settings	USA
Funding	This study was sponsored by Amgen Inc. and UCB Pharma.
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: fracture group: 75.2 years, control group: 66.4 years Gender (% female): fracture group: 90.4%, control group: 91.5% Ethnicity (% northeast US, % north central US, %south US, % west US): fracture group: 13.3%, 35.2%, 31%, 20.2%, control group: 15.2%, 27.1%, 35.8%, 21.7%
Patient characteristics	Eligible patients were required to be at least 50 years of age at the index date, to be continuously enrolled for ≥730 days (24 months) before the index date (preindex period), and to have no fractures in the preindex period. Patients in both groups were excluded if any of the following conditions occurred in the 24-month preindex period: Paget disease, osteogenesis imperfecta, hypercalcemia, malignant cancer (identified by either ICD-9-CM diagnosis codes or chemotherapy), HIV, or preventative treatment (raloxifene) in patients with a history of breast cancer.
Intervention	All patients included in the study (N=32094) had at least one primary or secondary diagnosis for osteoporosis on an inpatient claim or an outpatient diagnosis associated with physician evaluation or management. Patients in the fracture group had a qualified claim for a fragility fracture and an osteoporosis diagnosis. Patients were identified as having a

	fragility fracture at hip, vertebral, or nonhip/nonvertebral sites based on the presence of a primary or secondary diagnosis using ICD-9-CM diagnosis codes indicative of closed or pathologic fracture or an inpatient or outpatient claim that carried a diagnosis of fracture and a corresponding fracture treatment for the same fracture site. For vertebral fracture, an outpatient physician evaluation and management claim with vertebral fracture diagnosis on the same claim also qualified for inclusion. Fracture claims accompanied by any indication of major trauma (transport accidents or other causes that may imply traumatic fracture; ICD-9-CM diagnosis codes E800–848, E881–884, E908–909, E916–928) within 7 days before or after the fracture diagnosis were disqualified. The date of the first qualified fracture claim was set as the index date. Patients in the control group (N=131092) had no claim for fracture. An index date was randomly assigned based on the date of first osteoporosis diagnosis and the distribution of index dates in the fracture group.
Outcomes	- To identify factors predictive of imminent risk for fragility fracture

Study	Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW Compston 2011
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 163186
Countries and Settings	17 sites in 10 countries (Australia, Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Spain, UK, and USA)
Funding	Financial support for the GLOW study is provided by Warner Chilcott Company, LLC and sanofi-aventis to the Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: obese group: 67 years, nonobese group: 68 years, underweight group: 70 years Gender (% female):100% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	The study population included women aged ≥55 years who had been seen by their physician in the past 24 months. Women without both 1 and 2 years of follow-up (lost to follow-up or died) and women with incomplete BMI data were excluded from the analysis.
Intervention	Information was gathered on previous fractures (fractures that had occurred since the age of 45 years) during the baseline survey, and on incident fractures during the 1- and 2-year follow-up surveys. All surveys included report of fracture location, including spine, hip, wrist, and other non-vertebral sites (clavicle, upper arm, rib, pelvis, ankle, upper leg, lower leg, foot, hand, shoulder, knee, and elbow), and occurrence of single or multiple fractures. Self reports of personal risk factors included: history of parental hip fracture; premature menopause (age ≤45 years); number of falls in the past 12

	months; use of arms to assist standing from a sitting position; current use of cortisone; fair or poor general health; current cigarette smoking; and consumption of ≥3 units of alcohol daily. Subjects were considered to be taking anti-osteoporosis medication if they reported current use of alendronate, calcitonin, estrogen, etidronate, ibandronate, pamidronate, recombinant human parathyroid hormone (1–84), raloxifene, risedronate, strontium ranelate, teriparatide, tibolone, or zoledronate. Information was also obtained about other diagnoses, including asthma, emphysema, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, colitis, stroke, Parkinson's disease, multiple sclerosis, cancer, and Type I diabetes. Women were divided into three groups: obese (N=10441), nonobese (N=33349), and underweight (N=744).
Outcomes	- To investigate the prevalence and incidence of clinical fractures in obese, postmenopausal women enrolled in the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW) - To examine the skeletal sites of fracture and underlying risk factors in obese women - To compare these with corresponding data in non-obese and underweight women

Study	**Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture** **Cooper 1995**
Study type	Population-based case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 900
Countries and Settings	UK
Funding	Not reported
Duration of study	18 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: cases: 50-99 years, controls: 50-99 years Gender (n. female):cases: 240, controls: 480 Ethnicity: not reported
Patient characteristics	The study population included patients aged 50 years and over who were admitted sequentially to an orthopaedic unit over an 18 month period with fracture of the proximal femur,'5 and who were able to pass an abbreviated mental test. Patients in the study group were compared with community controls, resident in the same district, who were selected from the register of Hampshire Family Practitioner Committee. Controls were matched to cases by sex and age within four years.
Intervention	Each case-control (N=300, and N=600 respectively) set was visited by one of three trained interviewers. Cases were interviewed in hospital within 10 days of admission. Controls were interviewed at home within three months of their matched case (68%) or during the corresponding quarter one year later (32%).
Outcomes	- To identify the risk of hip fracture in patients with rheumatoid arthritis and those taking corticosteroids

Study	**Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW)** **Dennison 2012**
Study type	Observational cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 52960
Countries and Settings	GLOW
Funding	Financial support for the GLOW study is provided by Warner Chilcott Company, LLC and sanofi-aventis to the Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School.
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [% 55-64, % 65-74, % 75-84, % ≧ 85]: 5.2%, 6.2%, 8.8%, 11.6% Gender (% female):100% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Each practice provided a list of the names and addresses of women aged 55 years and older who had been attended by their physician in the past 24 months. Sampling was stratified by age to ensure that two thirds consisted of women 65 years of age and older. In each practice, we recruited from all eligible women aged ≥65 years and, from a random sample, half that number aged <65 years. Patients were excluded if they were unable to complete the study survey due to cognitive impairment, language barriers, institutionalization, or were too ill.

Intervention	All data were collected by patient self-report. Women who had completed a 1- and/or 2-year follow-up survey and reported any incident fracture that occurred between baseline and 2 years after baseline were classed as incident fracture positive.
Outcomes	- To investigate the size of the effect of single comorbidities on fracture risk - To investigate whether the number of comorbidities present might also be an important determinant of fracture risk - To investigate whether incorporation of further information on medical history by means of generation of a 'co-morbidity index' might improve fracture prediction by the FRAX algorithm

Study	**Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women** **Gehlbach 2011**
Study type	Observational cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 51762
Countries and Settings	GLOW
Funding	Financial support for the GLOW study is provided by Warner Chilcott Company, LLC, and Sanofi-Aventis to the Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School.
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: 68 years Gender (% female):100% Ethnicity(% Australia, % Belgium, % Canada, % France, % Germany, % Italy, % Netherland, % Spain, % UK, % USA): 5.1%, 6.1%, 7%, 8.5%, 5.3%, 5.3%, 5.%, 4.2%, 6.7%, 46.6%
Patient characteristics	Each practice provided a list of the names and addresses of women aged 55 years or older who had been attended by their physician in the past 24 months. All eligible women aged 65 years or older and a random sample of half that number younger than 65 years were recruited from each practice by mail. Patients were not included if they were unable to complete the study survey because of cognitive impairment, language barriers, institutionalization, or illness.

Intervention	All information was self-reported. The questionnaires were designed to be self.administered, where possible, items from published validated instruments were used, including the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), EuroQol, EQ-5D, and the physical function component of SF-36.
Outcomes	- To assess the relationship between prior fracture at 10 skeletal locations and incident fracture

Study	**The risk of major and any (non-hip) fragility fracture after hip fracture in the United Kingdom: 2000-2010** **Gibson Smith 2014**
Study type	Population-based cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 30516
Countries and Settings	Clinical Practice Research Datalink (CPRD), UK
Funding	This work was supported by a grant from The Netherlands Organisation for Health Research and Development.The Division of Pharmacoepidemiology & Clinical Pharmacology employing FV, CK, and TPS has received unrestricted funding from the Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMW), the Dutch Health Care Insurance Board (CVZ), the Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP), the private–public-funded Top Institute Pharma (http://www.tipharma.nl) including co-funding from universities, government, and industry, the EU Innovative Medicines Initiative (IMI), the EU 7th Framework Program (FP7), the Dutch Ministry of Health and industry (including GlaxoSmithKline, Pfizer, etc.).Research funding from public–private partnerships, e.g., IMI, TI Pharma (http://www.tipharma.nl) is accepted under the condition that no company-specific product or company-related study is conducted. The centre has received unrestricted research funding from public sources, e.g., the Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMW), the Dutch Health Care Insurance Board (CVZ), the EU 7th Framework Program (FP7), the Dutch Medicines Evaluation Board (MEB), and the Dutch Ministry of Health.
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	Age [% 50-59, %60-69, %70-80, % 80-89, % 90+]: 5%, 10%, 26%, 45%, 15% Gender (n.female):23167

	Ethnicity(% Australia, % Belgium, % Canada, % France, % Germany, % Italy, % Netherland, % Spain, % UK, % USA): 5.1%, 6.1%, 7%, 8.5%, 5.3%, 5.3%, 5.%, 4.2%, 6.7%, 46.6%
Patient characteristics	The current study population included patients aged ≥50 years who suffered an incident hip fracture and 31 December 2010. Patients with a record of non-specified fractures prior to the index hip fracture date were excluded.
Intervention	Patients were followed from the index hip fracture date (baseline) to censoring (death, withdrawal from the database, or end of data collection
Outcomes	- To evaluate the risk of both a major (non-hip) and any subsequent fracture within 1 year following the incident hip fracture - To determine the secular trends for the risk between 2000 and 2010

Study	**Predictors of imminent risk of nonvertebral fracture in older, high-risk women: the Framingham Osteoporosis Study** **Hannan 2019**
Study type	Cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 1470
Countries and Settings	Framingham Study, USA
Funding	Funding for this project was provided Policy Analysis Inc. (PAI) to Hebrew SeniorLife. Research reported in this publication was supported by the National Institute of Arthritis Musculoskeletal and Skin Diseases of the National Institutes of Health under Award Number AR041398, and AR061445. Portions of this work were derived from the Framingham Heart Study of the National Heart Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health and Boston University School of Medicine, supported by the National Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study (Contract No. HHSN268201500001I). Additional support was provided by a research grant to Policy Analysis Inc. (PAI) from the Investigator Initiated Studies program of Amgen.
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: 75.4 years Gender (% female):100% Ethnicity(% caucasian): not reported
Patient characteristics	The study population included women from both cohorts who were aged 65 years and older, and met at least one of the following criteria at baseline: (1) having osteoporosis defined as a T-score 2.5 at the femoral neck or lumbar spine; (2)

	osteopenia defined as a T-score > 2.5 to 1.0 at the femoral neck or lumbar spine; or (3) a history of nonvertebral or vertebral fracture, regardless of T-score.
Intervention	Following each risk factor assessment, 1- and 2-year follow-up periods were assessed for fracture occurrence. The one-year follow-up period began on the day after the date of the risk factor assessment and DXA scan, and ended at the date of occurrence of fracture, last contact, death, or 365 days later, whichever occurred earliest. For the 2-year follow-up, the maximum duration of follow-up was 730 days. Only one (ie, the first) fracture event in each follow-up interval for an observation was considered; multiple first fracture events occurring in different follow-up periods for the same participant were considered Potential predictive factors for fracture were evaluated at each eligible BMD assessment and included age, BMD, BMI, history of fracture, falls in the past 12 months, alcohol use, smoking status, caffeine use, history of medical comorbidities (eg, cardiovascular disease [CVD]), medication use (eg, anticonvulsants, benzodiazepines, bisphosphonates, and other osteoporosis drugs), cognitive function as assessed by the Mini-Mental Status Examination (MMSE) score,(12) physical function as assessed by self-reported ability to perform activities of daily living (ADLs), and instrumental activities of daily living (IADLs), observed physical performance assessed by chair stands and measured walks, self-rated health(13–16) (queried as excellent, good, fair, or poor), and depressive symptom (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale [CES-D]) score.
Outcomes	- To identify predictors of nonvertebral fracture dor 1- and 2-year periods in women at high risk for fracture

Study	**Risk factors for subsequent vertebral fracture after acute osteoporotic vertebral fractures** **Inose 2020**
Study type	Post-hoc analysis from a prospective randomized multicenter trial
Number of studies/ number of participants	N= 225
Countries and Settings	Japan
Funding	None declared
Duration of study	48 weeks
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: subsequent fracture group: 75.2 years, non-subsequent fracture group: 76.5 years Gender (% female):not reported Ethnicity(% asian): subsequent fracture group: 100%, non-subsequent fracture group: 100%
Patient characteristics	The study population included patients with 1-level acute thoracolumbar OVF who had received either rigid or softbrace treatment and had undergone lateral radiography at 0, 12, and 48 weeks and magnetic resonance imaging at 48 weeks. In this study, patients who could not be followed up to week 48 and those with incomplete imaging studies were excluded in order to determine the exact number of vertebral fractures that had occurred by week 48.
Intervention	Of the 225 patients analyzed in the present study, 15 (6.7%) had a subsequent fracture during the 48-week follow-up, and the remaining 210 patients were the non-imminent fracture group. None of the 225 patients analyzed in this study had undergone vertebroplasty.
Outcomes	- To investigate the incidence and characteristics of subsequent vertebral fracture after osteoporotic vertebral fractures (OVFs)

	- To identify risk factors for subsequent vertebral fractures

Study	Diabetes and risk of fracture Ivers 2001
Study type	Prospective study
Number of studies/ number of participants	N= 3654
Countries and Settings	Australia
Funding	This study was supported by the Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) and the Save Sight Institute, University of Sydney.
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: 66.2 years Gender (% female): 56.7% Ethnicity(% asian): subsequent fracture group: 100%, non-subsequent fracture group: 100%
Patient characteristics	The study population included all noninstitutionalized residents aged 49 years or older in two postcode areas were identified in a census.
Intervention	Fracture data were collected in three ways: self-report, radiology reports, and hospital discharge summaries (for hip fracture only). Five-year follow-up clinic visits were conducted between May 1997 and December 1999. At the clinic, subjects completed a second detailed questionnaire that inquired about fractures sustained since age 49 years, as well as details of the fracture(s). We verified all self-reported nonrib or nonvertebral fractures by obtaining the radiology report. In addition, a review was conducted in July 1997 of all radiology reports at the local hospital for all subjects in the study. Discharge summaries were also obtained for all subjects with hip fractures who had been admitted to the hospital between July 1997

	and September 1999. Each radiology report was reviewed by a specialist radiologist who assessed the presence and type of fracture. We were able to obtain films for 25 of the 62 subjects with a radiology report of hip fracture, and the study radiologist confirmed the hip fracture in all 25 cases.
Outcomes	- To examine associations between measures of diabetes and risk of fracture in a population-based sample of older Australians

Study	**Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study** **Jadoul 2006**
Study type	Cross-sectional study
Number of studies/ number of participants	N= 13102
Countries and Settings	12 countries, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
Funding	The DOPPS is supported by research grants from Amgen Inc., and Kirin Brewery Ltd without restrictions on publication.
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: not reported Gender (n.female): 3871 Ethnicity(n. non-black race): 8238
Patient characteristics	The study population included patients from the DOPPS study
Intervention	320 patients represent the HD facilities group, 12782 represent the patients from the second phase of the DOPPS study
Outcomes	- To describe the prevalence of hip fractures and the incidence and risk factors associated with hip and other fractures

Study	**A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women witH osteoporosis** **Krege 2006**
Study type	Trial
Number of studies/ number of participants	N= 13102
Countries and Settings	12 countries, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
Funding	This study was supported by Eli Lilly and Company
Duration of study	21 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: 67.2 years Gender (% female): 100% Ethnicity(n. non-black race): 8238
Patient characteristics	The study population included women with osteoporosis, women in the MORE Trial that met the World Health Organization criteria for osteopenia were excluded
Intervention	Women were considered to have new or worsening back pain if they reported new back pain or back pain with greater severity than that experienced prior to randomization. In the Fracture Prevention Trial, lateral thoracic and lumbar spine radiographs were obtained at baseline and study endpoint and assessed at a central site by radiologists blinded to group assignment, but not to temporal sequence. Fracture severity was assessed using a visual semi-quantitative vertebral deformity (SQ) score. Height was measured with a Harpenden stadiometer or another suitable stadiometer at randomization and study endpoint. In both trials, BMD was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

Outcomes	- To estimate the probability that a new vertebral fracture has occurred in postmenopausal women with osteoporosis

Study	**Parkinson's disease and the risk of osteoporotic vertebral compression fracture: a nationwide population-based study** **Lee 2018**
Study type	Population-based, case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 20220
Countries and Settings	Korean National Health Insurance Service National Sample Cohort (KNHIS-NSC)
Funding	Not reported
Duration of study	Recruitment from 2004 to 2013, data collected retrospectively
Age, gender, ethnicity	Age [%60-64, %65-69, %70-74, %75-79, %80-84, % 85-]: PD group: 9.7%, 16.8%, 26.3%, 25.1%, 15.6%, 6.6%, non-PD group: 9.7%, 16.8%, 26.3%, 25.1%, 15.6%, 6.6% Gender (% female): PD group: 59.2%, non-PD group: 59.2% Ethnicity(n. non-black race): 8238
Patient characteristics	The study population included patients over the age of 60 years who were diagnosed with PD. The comparison group (non-PD) consisted of randomly selected patients matched to the PD group, who were newly diagnosed annually according to age and sex.
Intervention	There were two groups enrolled in this study: one was made up of subjects who were newly diagnosed annually with PD (PD group, N=3370), and the other was the control group (non-PD group, N=16850). Subjects in the two groups were matched by age and gender.

Outcomes	- To evaluate the risk of OVCF in patients with PD

Study	Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture Lindsay 2001
Study type	Analysis of data from 4 trials
Number of studies/ number of participants	N= 381
Countries and Settings	373 centers in North America, Europe, Australia, and New Zealand
Funding	This study was supported by Procter & Gamble Pharmaceuticals and Aventis Pharma.
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: 74 years Gender (% female): 100% Ethnicity(% caucasian):not reported
Patient characteristics	The study population consisted of women who had been randomly assigned to a placebo group in 4 large 3-year clinical trials. These women had either prevalent vertebral fractures (2 studies), low femoral neck BMD, or risk factors for hip fracture.
Intervention	All subjects received calcium supplementation (1000 mg/d). Women with serum 25-hydroxyvitamin D levels of less than 16 ng/mL (40 nmol/L) at baseline also received vitamin D supplementation (up to 500 IU/d).
Outcomes	- To determine the incidence of further vertebral fracture in the year following a vertebral fracture

Study	**Risk factors for fragility fracture in Seremban District, Malaysia: a comparison of patients with fragility fracture in the orthopedic ward versus those in the outpatient department** **Loh 2008**
Study type	Population comparison study
Number of studies/ number of participants	N= 150
Countries and Settings	Malaysia
Funding	Not reported
Duration of study	6 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: fracture group: 65 years, comparison group: 60.1 years Gender (n. female): fracture group: 29, comparison group: 40 Ethnicity(n. Malay, n. Chinese, n. Indian): fracture group: 22, 21, 32, comparison group: 21,25, 29
Patient characteristics	The sample population is the community of Seremban district. Sample units consisting of all patients aged 40 and above with fragility fracture who were admitted to the orthopedic ward at Seremban Hospital were recruited. Patients with fractures resulting from motor vehicle accidents, accidental falls from heights, industrial injuries, malignancies, and bone diseases (Paget's, osteomyelitis, etc) were excluded.
Intervention	A structured questionnaire was used to document the background epidemiological data (age, sex, and ethnicity) of the patients and possible risk factors that are present in both the fragility fracture group and the control group. Patients (N=75) and controls (N=75) were interviewed by the researcher on the risk factors present, which included family history of osteoporosis, usage of bone-depleting drugs (steroids, thyroid hormone, and frusemides), taking daily calcium supplement

	(500 mg or more), smoking, low dietary calcium intake, exercise (minimum 3 times a week and each session 30 minutes or more), and use of hormone replacement therapy with estrogen component. Majority of the population here are Muslims, and therefore, alcohol was not an issue. This questionnaire was pretested prior to the commencement of the study.
Outcomes	- To identify risk factors associated with fragility fracture in the Seremban District of Malaysia

Study	**Risk factors for hip fracture in a high incidence area: a case-control study from Oslo, Norway** **Meyer 1995**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N= 492
Countries and Settings	Oslo, Norway
Funding	This study was supported by the Research Council of Norway and Norwegian Dairies
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: cases: women: 79.9 years,men: 74 years, controls: women: 79.8 years, men: 74.9 years Gender (n. female): not reported Ethnicity(% caucasian):not reported
Patient characteristics	The study population consisted of all non-institutionalized persons 50 years and older of European origin living in the catchment area of two hospitals in Oslo. As the same exclusion criteria were applied for controls as for cases; only non-institutionalized persons were selected.
Intervention	For each case, a control matched for sex and for age within 4 years was randomly selected from the official resident list of the Central Bureau of Statistics covering the catchment area of the two hospitals. Cases and controls were interviewed by one of three trained interviewers following a standardized questionnaire. The interviews of cases were done at the hospitals within 2 weeks of admission.
Outcomes	- To evaluate the effect of risk factors for hip fracture in Oslo

Study	**Osteoporotic fractures and hospitalization risk in chronic spinalcord injury** **Morse 2009**
Study type	Cohort study
Number of studies/ number of participants	N=315
Countries and Settings	VA Boston SCI Cohort Study.
Funding	Not reported
Duration of study	Recruitment: from 01 October 1994 to 31 December 2002 Follow-up: 1 year
Age, gender, ethnicity	N=315 Mean age=54.2±14.1 White N=298 Male N=311
Patient characteristics	Veterans receiving care from the VABoston SCI Service.
Intervention	Motor level and completeness of injury were assessed by physical exam. Participants were assigned as motor complete (equivalent to ASIA motor score of A or B, i.e.,no motor function below the neurological level of injury), C (motor incomplete, motor function preserved below the neurological level and more than half the key muscles below the neurological level are not strong enough to overcome gravity), or D (motor

	incomplete,preservation of motor function below the neurological level and more than half the key muscles below the neurological level are strong enough to overcome gravity).
Outcomes	Diagnosis codes follow the clinically modified ninth edition of the International Classification of Diseases (ICD-9-CM).The most common fracture requiring hospitalization was a tibia/fibula fracture, followed by the distal femoral metaphysis and then the proximal femur

Study	**Relationship between Moderate to Severe Kidney Disease and Hip Fracture in the United States** **Nickolas 2006**
Study type	Cross-sectional study
Number of studies/ number of participants	N=6270
Countries and Settings	Civilian, non institutionalized US population.
Funding	Not reported
Duration of study	Recruitment: from 1988 to 1994, data collected retrospectively
Age, gender, ethnicity	Kidney disease N=875, mean age=73,9, female=493 No kidney disease N=5395, mean age=63.4, female=2782
Patient characteristics	Participants 50yr or older
Intervention	This study was designed to measure the association of kidney function with hip fracture prevalence rates in older adults. We chose to use the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula to calculate the estimated GFR (eGFR), the primary measure of kidney function in this analysis, because it is a more accurate measure of kidney function than other formulas.
Outcomes	Hip fracture

Study	**Risk of fracture in patients with Parkinson's disease** **Pouwels 2013**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N=9374
Countries and Settings	General Practice Research Database (GPRD) and Hospital Episode Statistics (HES). UK
Funding	This work was funded in part by the European Calcified Tissue Society and the NIHR, Biomedical Research Unit in Musculoskeletal Sciences, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford.
Duration of study	Recruitment: from 1987 to 2011 Follow-up: 1 year
Age, gender, ethnicity	Cases N=4687, mean age=73.9, female=42.3% Controls N=4687, mean age=73.9, female=42.3%
Patient characteristics	The study population consisted of all incident PD patients aged 40 years or older, with their first recorded diagnosis ofPD between 1987 and 2011 at least 1 year after the start of valid data collection.
Intervention	During follow-up, PD was classified as"mild" among patients who had not used COMT inhibitors or apomorphine injections and who were using only one of the following substances at the same time (within 3 months of a new time interval): low-dose levodopa (<600 mg per day),dopamine agonists, amantadine, anticholinergics or MAO-B inhibitors.

Outcomes	Fracture risk in PD patients was compared with control patients to yield an estimate of the relative risk, which was expressed as hazard ratios.

Study	**HIV Infection and Its Association With an Excess Risk of Clinical Fractures: A Nationwide Case–Control Study** **Prieto-Alhambra 2014**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N=498617
Countries and Settings	Danish Health Registries, Denmark
Funding	DPA, NKA and CC receive partial funding from the Oxford NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit. DPA receives partial funding from the MRC Lifecourse Epidemiology Unit (Southampton), the IDIAP Jordi Gol Primary Care Research Institute and the URFOA (IMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona). DPA receives funding from theNIHR Clinician Scientist Award scheme.The data retrieval was sponsored by a grant from the Danish Medical Research Council (Grant number 22-04-0495).
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	Cases n=123655, mean age=43.44, men=60107 Controls n=373962, mean age=43.44, men=180321
Patient characteristics	This study was designed as a classical case-control study.Cases were all subjects, both genders and all ages, who sustained a fracture during the year 2000. Controls were matched subjects without a fracture in the same year using the criteria below.
Intervention	Patients with a diagnosis of AIDS/HIV according to ICD-8 code 07983 and ICD-10: B20, B21, B22, B23, andB24, were identified from the National Hospital Discharge Register.

Outcomes	Using the National Hospital Discharge Register, we identified all subjects who had sustained a clinically apparent fracture between 1 January 2000 and 31 December 2000. Clinical spine fractures were the primary outcome of interest. Any non-traumatic clinical fracture (any fracture not presenting with an accident mechanism code signalling a trauma of more than a fall at the same level or less as fracture energy) and non-vertebral clinical fractures were defined as secondary outcomes for this study.

Study	**Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study** **Prieto-Alhambra 2015**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N=498617
Countries and Settings	Danish Health Registries, Denmark
Funding	DPA, NKA and CC receive partial funding from the Oxford NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit. DPA receives partial funding from the MRC Lifecourse Epidemiology Unit (Southampton), the IDIAP Jordi Gol Primary Care Research Institute and the URFOA (IMIM, Parc de Salut Mar, Barcelona). DPA receives funding from the NIHR Clinician Scientist Award scheme.The data retrieval was sponsored by a grant from the Danish MedicalResearch Council (Grant number 22-04-0495).
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	Cases n=123655, mean age=43.44, men=60107 Controls n=373962, mean age=43.44, men=180321
Patient characteristics	This study was designed as a classical case-control study.Cases were all subjects, both genders and all ages, who sustained a fracture during the year 2000. Controls were matched subjects without a fracture in the same year using the criteria below.
Intervention	Exposure was use of drugs and diseases before the date of fracture or a matched index date in the controls.

Outcomes	Using the National Hospital Discharge Register, we identified all subjects who had sustained a clinically apparent fracture between 1 January 2000 and 31 December 2000. Clinical spine fractures were the primary outcome of interest. Any non-traumatic clinical fracture (any fracture not presenting with an accident mechanism code signalling a trauma of more than a fall at the same level or less as fracture energy) and non-vertebral clinical fractures were defined as secondary outcomes for this study.

Study	**Development of a risk assessment tool for osteoporotic fracture prevention: A claims data approach** **Reber 2018**
Study type	Cohort study
Number of studies/ number of participants	N=298530
Countries and Settings	on data provided by the German social insurance for agriculture, forestry and horticulture (SozialversicherungfürLandwirtschaft, Forsten und Gartenbau, SVLFG).
Funding	The study was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (grant no. 01EC1404D).
Duration of study	Dataset from 2006 to 2014
Age, gender, ethnicity	N=298530 Female=48.78% Mean age (SD) = 75.43 (6.28)
Patient characteristics	We established the index date as July 1, 2009. We excluded persons younger than 65 years at index date. For persons aged 65 and older the individual and societal burden of a fracture is highest.While in younger age groups, fractures are often induced by major traumatic events (e.g., vehicle accidents, sports injuries) fractures in the older age groups are predominantly due to osteoporosis and falls. We also excluded persons with care need (one of the three care levels), as this latter population may already have an elevated risk of falls and fracture due to a higher level of functional disability. Furthermore, persons who did not have continuous insurance coverage for 24 months pre-index date were excluded. The final dataset consisted of 298,530 insured persons.

Intervention	we considered risk factors previously shown or suggested to be associated with MOF and available from administrative claims data. These included age at index date (classified in 5-year age groups), gender, prior major fracture within 2 years preceding index date, and several drug risk factors. Prior major fracture was defined as above and assessed as binary variable (yes/no).
Outcomes	Major osteoporotic fractures (MOF) were identified based on hospital admission and discharge diagnoses coded by the International Classification of Diseases (10th revision), German modification (ICD-10-GM) and included hip, clinical spine, forearm or humerus fractures (ICD-10 S120,S121, S122, S220, S221, S320, T08, S422, S423, S720, S721, S722, S525,S526)

Study	**Homocysteine, Bone Mineral Density, and Fracture Risk Over 2 Years of Followup in Women with and without Systemic Lupus Erythematosus** **Rhew 2008**
Study type	Observational study
Number of studies/ number of participants	N=200
Countries and Settings	Chicago, US
Funding	Not reported
Duration of study	Recruitment: from 1997 to 2004. Follow-up: 2 years
Age, gender, ethnicity	SLE N=100, mean age=44.1 (SD=11.1), Caucasian n=80 (non-Caucasian N=20) Non-SLE N=100, mean age=44.5 (SD=10.7), Caucasian N=80 (non-Caucasian N=20)
Patient characteristics	Women aged 20-94 years
Intervention	Women with SLE (n = 100) and without SLE (n = 100) were matched according to age (± 5yrs), race, and menopausal status.
Outcomes	Measurement of BMD. BMD of hip, lumbar spine (L-spine), and distal forearm were measured by DEXA using a Hologic QDR-4500 densitometer (Hologic Inc., Waltham, MA, USA). The L-spine was measured from L1 to L4, and the mean lumbar BMD was reported. BMD results for the spine and total hip were expressed as BMD Z-scores using the DEXA scanner manufacturer's age and race/ethnicity-specific female reference database.

Study	**Analysis on the risk factors of second fracture in osteoporosis-related fractures** **Ruan 2011**
Study type	Observational study
Number of studies/ number of participants	N=273
Countries and Settings	Tianjin Foreign Studies University,
Funding	Not reported
Duration of study	Recruitment: from January 2006 to January 2008 Follow-up: 2 years
Age, gender, ethnicity	Refracture group: N=48, male=11, mean age=72.7 Fracture group: N=225, male=67, mean age=67.7
Patient characteristics	out-patients and in-patients in our hospital who were over50 years old and suffered from osteoporosis-related fractures
Intervention	Information such as sex, age, fracture position, Charlson index1 and so on was collected and the medical history was inquired.
Outcomes	The fracture group was followed up for 2 years to calculate their refracture rate within one year and two years respectively. Patients who developed a second fracture during the follow-up should be taken into the refracture group.

Study	**Validated Prediction of Imminent Risk of Fracture for Older Adults** **Sheer 2020**
Study type	Retrospective administrative claims study
Number of studies/ number of participants	N=1287354
Countries and Settings	Humana’s Medicare population
Funding	Not reported
Duration of study	From 3 months to 2 years
Age, gender, ethnicity	Of 1,287,354 individuals (mean age, 74.3 years;56% female; 84% white),
Patient characteristics	Individuals aged 67-87 years
Intervention	Covariates considered as potential independent variables for the predictive models included patient demographics (age, sex, race, and geographic region), history of fracture,falls that result in medical encounters or that require treatment (ie,medically significant falls), BMD testing, comorbidities, medication use, and markers of frailty.
Outcomes	Fractures over 2 years

Study	**Incidence and risk factors of subsequent osteoporotic fracture:a nationwide cohort study in South Korea** **Shim 2020**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N=73717
Countries and Settings	National Health Insurance Review and Assessment claims Database, South Korea
Funding	This study was funded by Amgen Asia Holdings Limited.
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Among the patients with index fractures, 64,991 were women (88.16% of the total population).
Patient characteristics	Men and women with osteoporosis, aged ≥50 years, with index fractures between July 1, 2014, and July 1, 2015, were included.
Intervention	The patient characteristics identified during the pre-index period included demographic characteristics such as sex, geographic region according to the most frequently visited hospital, clinical characteristics such as Charlson Comorbidity Index (CCI) score derived from comorbidities, and the class of osteoporosis medication used (bisphosphonates, estrogen-progestin therapy, selective estrogen receptor modulators (SERM), or calcitonin).
Outcomes	Subsequent fracture was defined as a fracture that occurred within 24 months from the index date and was classified into hip, vertebral, and NHNV fractures.

Study	**Evaluation and Management of Osteoporosis Following Hospitalization for Low-Impact Fracture** **Simonelli 2003**
Study type	Retrospective review of patients
Number of studies/ number of participants	N=301
Countries and Settings	St. Paul, Minnesota
Funding	Not reported
Duration of study	12 months
Age, gender, ethnicity	Most of the women (203/227) were over 70 years of age and half of them (113/227) were in their eight decade. All women were white.
Patient characteristics	Postmenopausal women with a primary diagnosis of a fracture of hip, spine, wrist or humerus that occurred spontaneously or after a fall from no greater than standing height.
Intervention	Frequency distributions of baseline demographic and clinical characteristics were tabulated.
Outcomes	Subsequent fractures

Study	**Identification and Fracture Outcomes of Undiagnosed Low Bone Mineral Densityin Postmenopausal Women** **Siris 2001**
Study type	Longitudinal observational study
Number of studies/ number of participants	N=163979
Countries and Settings	National Osteoporosis Risk Assessment, 34 states, US.
Funding	Recrtuitment September 1997 to March 1999. Follow up approximately 12 months
Duration of study	NORA was funded and managed by Merck & Co Inc, in collaboration with the International Society for Clinical Densitometry.

Age, gender, ethnicity	Age group: 50-59 N=70984 60-69 N=67300 70-79 N=48645 80+ N=70 Ethnicty African American N=7784 White N=179471 Asian N=1912 Hispanic N=6973 Native American N=1708 Other/Missing N=1396
Patient characteristics	Women older than 50 years
Intervention	Age, personal or family history of fracture, Asian or Hispanic heritage, smoking, and cortisone use
Outcomes	World Health Organization (WHO) criteria for low BMD, which were based on BMD measurements at the forearm, were applied for this analysis. T scores were calculated from the manufacturers' healthy, white young adult reference databases using the standard formula as follows: T score=BMD of participant −mean BMD of reference population/SD of BMD of reference population.

Study	**Patterns of Comorbidities in Newly Diagnosed COPD and Asthma in Primary Care** **Soriano 2005**
Study type	Matched cohort study
Number of studies/ number of participants	N=21260
Countries and Settings	UK General Practice Research Database, UK.
Funding	Not reported
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	COPD cohort: N=2699, mean (SD) age: 65.0 (15.9), female 1380 (51.1) NO COPD cohort: N=2699, mean (SD) age: 65.0 (15.9), female 1380 (51.1) Asthma cohort: N=7931, mean (SD) age: 29.8 (23.9), female 4249 (53.6) NO Asthma cohort: N=7931, mean (SD) age: 29.8 (23.9), female 4249 (53.6)
Patient characteristics	A cohort of COPD and a cohort of asthma cases, and matched control subjects for each condition were identified from within the GPRD.
Intervention	COPD VS No COPD, Asthma VS No Asthma
Outcomes	events of a priori interest were investigated: angina, cataracts, fractures, glaucoma, myocardial infarction, osteoporosis, pneumonia, respiratory infection, and skin bruises.

Study	**Prevalence and Risk Factors for Non-Vertebral Fractures in PatientsReceiving Oral Glucocorticoids** **Sosa-HenrIquez 2012**
Study type	Cross-sectional study
Number of studies/ number of participants	N=513
Countries and Settings	Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Research, Spain
Funding	None declared
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	Fractured 145, mean age 67.5, men 23.4%, women 26.4% Non fractured 368, mean age 58.1, men 76.6%, women 73.6%
Patient characteristics	The criteria for inclusion in the study were: patients of both genders, age over 40 years and the taking of oral steroids at a minimum 7.5 mg/daily of prednisone or equivalent over a period of 3 consecutive months or more.
Intervention	A questionnaire was developed that collected information about the distribution of some risk factors related to osteoporosis, which included all those in FRAX
Outcomes	Fractures were recorded from written reports from radiologists, emergency reports, and X-rays provided by the patients and after examining their medical records.

Study	**Comparative Fracture Risks among US Medicaid Enrollees with and without Systemic Lupus Erythematosus** **Tedeschi 2019**
Study type	Cohort study
Number of studies/ number of participants	N=238545
Countries and Settings	Medicaid
Funding	This work was supported by the Lupus Foundation of America Career Development Award and the National Institutes of Health L30 AR070514, K24 AR055989, K24 AR066109.
Duration of study	Recruitment 2007-2010. Covariate assessment 180 days.
Age, gender, ethnicity	47709 SLE patients, 190836 non-SLE comparators. Mean age 41.4. Female 92.6%
Patient characteristics	We identified a prevalent SLE cohort defined by ≥3 ICD-9 codes for SLE (710.0) ≥30 days apart as in prior work. The comparator cohort included Medicaid patients with no ICD-9 codes for SLE during the baseline period, matched 4:1 to SLE patients on index date, age (±1 year), and sex.
Intervention	SLE patients VS age- and sex-matched non-SLE comparators.
Outcomes	Pelvis, wrist, hip, and humeral fractures were defined by a claims-based algorithm using diagnosis and procedure codes

Study	**Prediction of Perimenopausal Fractures by Bone Mineral Density and Other Risk Factors** **Torgerson 1996**
Study type	Prospective population-based cohort study
Number of studies/ number of participants	N=1857
Countries and Settings	City Hospital, Aberdccn. Scotland.
Funding	Ruth Thomas acknowledges funding from thcWolfson Foundation. David Reid thanks the Arthritis and Rheumatism Council for continued support. Funding for the study was from the SOD11 and the Wolfson Foundation.
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	All women aged 47-51
Patient characteristics	Women aged 47-51 years chosen randomly from a population register who underwent a bone density measurement 2 years previously
Intervention	This questionnaire allowed the description of a woman's menstrual status, social class, parity, history of falling in the past Year.
Outcomes	Bone mineral density measurement and subsequent fractures

Study	**Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury** **Vestergaard 1998**
Study type	Case-control
Number of studies/ number of participants	N=1092
Countries and Settings	Danish Paraplegic Association, Denmark.
Funding	Not reported
Duration of study	Self-administered questionnaire
Age, gender, ethnicity	438 cases (309 males, 129 females), 654 controls (332 males, 332 females) median age in cases 42, range 10-80 years median age in controls 43, range 19-93 years
Patient characteristics	Cases were members of the Danish Paraplegic Association, controls were subjects randomly selected from the background population.
Intervention	Spinal cord injury (SPI) cases VS no SPI controls
Outcomes	Fractures

Study	**Fracture Risk in Patients With Chronic Lung Diseases Treated With Bronchodilator Drugs and Inhaled and Oral Corticosteroids** **Vestergaard 2007**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N=498617
Countries and Settings	Denmark
Funding	Not reported
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	Cases=124655. Controls=373962 Mean age 43.3 Female 51.8%
Patient characteristics	All subjects sustaining a fracture during the year 2000 in Denmark were included as cases (n=124,655), and for each case three control subjects of the same age (same birth year) and sex were randomly selected from the general population of Denmark (n=373,962).
Intervention	use of any bronchodilator or other lung active drug for asthma, COPD, emphysema, or other lung disease at baseline
Outcomes	fracture

Study	**Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk** **Vestergaard 2005**
Study type	Case-control study
Number of studies/ number of participants	N=498617
Countries and Settings	Denmark
Funding	Not reported
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	Cases=124655. Controls=373962 Mean age 43.3 Female 51.8%
Patient characteristics	All subjects sustaining a fracture during the year 2000 in Denmark were included as cases (n=124,655), and for each case three control subjects of the same age (same birth year) and sex were randomly selected from the general population of Denmark (n=373,962).
Intervention	The exposure was presence of diabetes or not and use of antidiabetic medication or not.
Outcomes	Fracture

Study	**Contralateral hip fractures and other osteoporosis-related fractures in hip fracture patients: incidence and risk factors. An observational cohort study of 1,229 patients** **Vochteloo 2012**
Study type	The study was retrospective for patients admitted between 2005 and 2008, and prospective for patients admitted between 2008 through June 2009.
Number of studies/ number of participants	N=1229
Countries and Settings	Netherlands
Funding	Not reported
Duration of study	Recruitment: from 2005 to 2009 Risk assessment: 1 year from recruitment
Age, gender, ethnicity	1,229 hip fracture patients above 50 years were included, 891 female and 338 male. The median follow-up after the index hip fracture was 17.8 months
Patient characteristics	An observational cohort study of 1,229 consecutive hip fracture patients of 50 years and older, admitted to two teaching hospitals from January 2005 to July 2009.
Intervention	From the hospital's records, patient demographics likeage, gender, ASA physical status classification, type of fracture, type of treatment, type of anaesthesia, were collected onto a case record form
Outcomes	All low-energy trauma fractures of the contralateral hip, distal radius, proximal humerus and vertebrae at any level were scored.The 1-year incidence and prevalence of fractures of the contralateral hip, distal radius, proximal humerus and vertebrae both prior to and after the index hip fracture were determined.

Study	**Prevalence of vertebral fractures in women and men in the population-based Tromsø Study** **Waterloo 2012**
Study type	Longitudinal population based multi.purposed study
Number of studies/ number of participants	N=2887
Countries and Settings	Tromso, Norway
Funding	The project was funded by grants from the Northern Norwegian HealthAuthorities. We are greatly thankful for the support provided by the Tromsø Study organization.
Duration of study	2007 to 2008
Age, gender, ethnicity	199 women and 166 men. Mean age (SD) in non-fractured women 64.7 (9.3), in fractured women 70.5 (8.6), in non-fractured men 64.8 (9.3) and in fractured men 69.0 (92)
Patient characteristics	Women and men aged from 38 to 87 years.
Intervention	Information on lifestyle variables was collected through questionnaires in both phases of the study.
Outcomes	Morphometric fractures

Study	**Increased Fracture Risk in Patients with Rheumatic Disorders and Other Inflammatory Diseases —A Case-Control Study with 53,108 Patients with Fracture** **Weiss 2010**
Study type	Population-based case-control study
Number of studies/ number of participants	N=423710
Countries and Settings	The Swedish National Hospital Discharge Register (SNHDR).
Funding	Not reported
Duration of study	Recruitment: 1987 to 2004.
Age, gender, ethnicity	Cases: 53108. Controls: 370602 The median age of the case group was 71 years (IQR 61–78). Among cases, 47,282 (89%) had a hip fracture at a median age of 72 years (IQR 64–79). Vertebral fracture was found in 6216 (12%) cases at a median age of 41 years (IQR 25–58).
Patient characteristics	Each patient in the fracture cohort was matched with 7 controls by sex, age, and residential area (using the Total Population Register). We selected both populations (cases and controls) equally, i.e. for all cases it was the first hip or spine fracture. The controls did not have a hip or spine fracture at the time of the matching process or before.
Intervention	No intervention

Outcomes	We investigated any hospital admissions due to RD or IBD in cases and controls prior to the case's admission for fracture using these codes: rheumatoid arthritis (RA; 714A, 714B, 714C, 714W, M05*, M060-M063,M068, M069), juvenile idiopathic arthritis (JIA; 714D, M080), ankylosing spondylitis (AS; 720A, M45*), systemic lupus erythematosus (SLE; 710A, M32*), polymyositis/dermatomyositis (PM/DM; 710D, 710E, M33*), systemic sclerosis (SSc; 710B, M34*), Crohn's disease (CD; 555*, K50*), and ulcerative colitis (UC; 556*, K51*). Rheumatic disorders and IBD could have been the reason for admission or a comorbidity.

Study	**Predictors of near-term fracture in osteoporotic women aged≥65 years, based on data from the study of osteoporotic fractures.** **Weycker 2017**
Study type	Repeated-observations design
Number of studies/ number of participants	N=2499
Countries and Settings	US metropolitan areas -Baltimore, Pittsburgh, Minneapolis, and Portland-
Funding	The SOF is a multi-center observational study supported by funding from the US Department of Health and Human Services' National Institutes of Health, and the National Institute on Aging provides support under the following grant numbers: R01AG005407, R01 AR35582, R01 AR35583, R01 AR35584, R01AG005394, R01 AG027574, and R01 AG027576.
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	The study population included 2499 women with osteoporosis who contributed 6811 observations, approximately 23% of the total population of women aged ≥65 years in the SOF Caucasian cohort.
Patient characteristics	The study population comprised women in the Caucasian cohort who, at SOF exam no. 4 or a subsequent exam (excluding exam no. 7), had osteoporosis defined as a T-score ≤-2.5 at the total hip.

Intervention	Potential risk factors and other potential predictors for near-term fracture included demographics (e.g., age), BMD, anthropometric measures (e.g., current weight), prior fracture (i.e., since age 50 years)/falls (e.g., number of falls in past 12 months), lifestyle variables (e.g., current smoker, walking for exercise), medical history (e.g., arthritis, diabetes, Parkinson's disease), medication use (e.g., use of bisphosphonates, anticonvulsants, oral steroid,and estrogen in past 30 days), morphometry (e.g., prevalent vertebral fracture (X-ray confirmed)), cognitive function (short mini-mental state examination (MMSE) exam score), physical function (e.g., number of functional status impairments), physical performance (e.g., chair stand, walking speed), quality of life (e.g., self-rated health, Geriatric Depression score), and vision (e.g., average contrast sensitivity score).
Outcomes	Study outcomes included fracture of the hip and fracture ofany non-vertebral site (including hip) and were ascertained beginning on the day after the date of each qualifying examand ending 365 days later, on the date of loss to follow-up, or on the date of death, which ever occurred earliest. Fracture of the hip was defined as an incident (i.e., new), non-traumatic fracture of the femoral neck, intertrochanteric line, or other hip-related site. Fracture of any non-vertebral site was defined—by SOF in a composite measure—as an incident, non-traumatic fracture of the ankle, clavicle, elbow, face, foot, finger, hand, heel, hip, humerus, knee, lower leg, pelvis, rib,toe, upper leg, or wrist.

Study	**Situational risk factors for fall-related vertebral fractures in older men and women** **Yu 2021**
Study type	A matched case-control study
Number of studies/ number of participants	N=258
Countries and Settings	Two university-affiliated hospitals inTaipei City
Funding	This work was funded by the National Health ResearchInstitutes (NHRI-EX109-10804PI) and the Ministry of Science and Technology (MOST109-2314-B-038-065-MY3 and MOST106-2314-B-038-046), Taiwan, R.O.C.
Duration of study	1 year
Age, gender, ethnicity	Men: 64. Women: 194. mean of age of case patients (men: 75.2 vs. 75.2 years; p = 0.999; women: 75.4vs. 75.6 years; p = 0.863) and control patients (men: 75.8 vs.74.8 years; p = 0.220; women: 75.6 vs. 75.0 years; p = 0.589).
Patient characteristics	Individuals aged ≥ 65 years
Intervention	Cases were individuals who had a primary diagnosis of a vertebral fracture during a 1-year period in 2017 Five control patients per case, matched by the time of falling, gender, and age, who sought care in the same ED due to a fall resulting in a soft tissue injury were selected. Exposure data, including predisposing and situational factors, as well as BMD measurements, were collected from personal interviews and functional tests in the ED observation unit or hospital ward. A main caregiver was interviewed when a subject could not communicate with interviewers or had severe hearing loss.

Outcomes	The BMI was calculated as the weight (kg) divided by the height squared (m2). the areal BMD at the left femoral neck was measured and recorded in g/cm2 , by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), using a HologicDiscovery Wi Bone Densitometer (Hologic, Bedford, MA,USA).

Study	**Predictors of imminent risk of fracture in Medicare-enrolled men and women.** **Yusuf 2020**
Studytype	Observational study
Number of studies/ number of participants	N= 1,780,451
Countries and Settings	Administrative claims data from a random sample of Medicare beneficiaries
Funding	Amgen Inc. and UCB Pharma provided funding for this study.
Duration of study	24 months
Age, gender, ethnicity	The mean (standard deviation [SD]) age of patients in the study cohort was 77.7 years (7.5); 66.0% of patients were female and 85.2% of patients were white. In the 24 months prior to the index date, 8.3% of patients had experienced a fracture and 6.1% had a history of falls.
Patient characteristics	Medicare beneficiaries included in this analysis were aged ≥67 years on January 1, 2011. All patients were required to have 24 months of continuous plan enrollment prior to the index date.
Intervention	Predictor variables considered in this study included demographics (age, gender, race), history of fracture, history of falls, comorbid conditions (osteoporosis,cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disorder [COPD], mood and anxiety disorders, polyinflammatoryconditions [rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoarthritis]), variables that may be markers for frailty (use of durable medical equipment, ambulance/life support, difficulty walking, paralysis, weakness, podiatric care), and baseline osteoporosis medication use and use of medications associated with secondary osteoporosis and/or fall risk (corticosteroids, central nervous system medications, antihypertensives).With the exception of fracture history which was determined during 24 months prior to the index date, these variables were quantified during a 12-month pre-index period.

Outcomes	Fractures were indicated by the presence of either (1) at least one inpatient claim with a relevant International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) diagnosis code or a Common Procedure Terminology (CPT) fracture repair procedure code or (2) an outpatient claim with both a qualifying diagnosis code and a fracture-related procedure code. Fractures with major trauma codes (E-codes) recorded concurrently were excluded from analysis.

Study	**A prospective cohort study of the risk factors for new falls and fragility fractures in self-caring elderly patients aged 80 years and over.** **Zhou 2021**
Studytype	Prospective study
Number of studies/ number of participants	N= 290
Countries and Settings	Outpatients Department of Geriatrics of BeijingTongren Hospital
Funding	This study was supported by a grant from Beijing health research project (Jing NO.19–12). The funding source had no role in the design of the study, the collection, analysis and interpretation of data or in writing the manuscript.
Duration of study	Recruitment: between January and June 2018. Follow-up: 12 months
Age, gender, ethnicity	The average age of these patients was 83.92 ± 3.28 years,and 187 patients (62.3%) were male and 113 patients (37.7%) were female.
Patient characteristics	The inclusion criteria were as follows: patients aged ≥80years and above who were able to take care of themselves. The exclusion criteria were as follows: patients with hyperthyroidism or hypothyroidism, primary hyperparathyroidism or hypothyroidism, Cushing's syndrome, osteomalacia, malignant tumor, chronic kidney disease (stage 5), cirrhosis, or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (grade 4).
Intervention	Baseline data were collected either by means of self-reporting or carer-reporting, and through a review of the patient's medical history and imaging results.

Outcomes	Any new falls and new fragility fractures in these patients during the 12-month follow-up period were recorded. When there was a new fall, and the X-ray showed compressive changes in the thoracolumbar spine, the participants would go to the orthopedics department to obtain confirmation of a fragility fracture.

Study	**Kidney function and its association to imminent, short-and long-term fracture risk—a longitudinal study in older women** **Malmgren 2019**
Study type	longitudinal and population-based cohort study
Number of studies/ number of participants	N=2031
Countries and Settings	The OPRA cohort, Malmö
Funding	Open access funding provided by Lund University. This work was supported by grants from the Swedish Research Council (K2015-52X-14691-13-4), Forte (Grant 2007–2125), Greta and Johan Kock Foundation, A. Påhlsson Foundation, A. Osterlund Foundation, H Järnhardt foundation, King Gustav V 80-year fund, Thelma Zoegas Foundation, Swedish Rheumatism foundation, Skåne University Hospital Research Fund and the Research and Development Council of Region Skåne, Sweden.
Duration of study	2, 3, 10 years follow-up
Age, gender, ethnicity	Age 75 N=981, age 80 N=685, age 85 N=365
Patient characteristics	Caucasian women contacted at their 75° birthday and after 5 and 10 years.
Intervention	Women were categorized by kidney function: normal (CKD stages 1 and 2), mild-moderate (3a), poor (3b-5), and imminent, short- and long-term fracture risk investigated.
Outcomes	Incident fractures from study start (age 75) until October 31, 2012, were identified by continuously searching the files of the Radiology Department serving the Department of Orthopedics, Skåne University Hospital Malmö and medical files.

Tabella con motivi di esclusione

FATTORI DI RISCHIO: LG NICE

N	REFERENCE	MOTIVATION
1	Schneider DL, Worley K, Beard MK, Iannini M, Ko M, McCallum J, Pulicharam R, Steinbuch M. The primary care osteoporosis risk of fracture screening (POROS) study: design and baseline characteristics. Contemp Clin Trials. 2010 Jul;31(4):336-44. doi: 10.1016/j.cct.2010.03.012. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20382273.	OUT OF SCOPE
2	Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA Jr, Malik R, Arnsten JH. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. Am J Med. 2008 May;121(5):406-18. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.12.012. PMID: 18456037; PMCID: PMC2692368.	WRONG POPULATION
3	Prevalence of non modifiable and modifiable risk factors of osteoporosis in health care workers of < 40 years at tertiary health centre of remote India	ABSTRACT
4	Du F, Birong D, Changquan H, Hongmei W, Yanling Z, Wen Z, Li L. Association of osteoporotic fracture with smoking, alcohol consumption, tea consumption and exercise among Chinese nonagenarians/centenarians. J Nutr Health Aging. 2011 May;15(5):327-31. doi: 10.1007/s12603-010-0270-z. PMID: 21528157.	WRONG POPULATION
5	Moriwaki K, Noto S. Economic evaluation of osteoporosis liaison service for secondary fracture prevention in postmenopausal osteoporosis patients with previous hip fracture in Japan. Osteoporos Int. 2017 Feb;28(2):621-632. doi: 10.1007/s00198-016-3777-2. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27699441.	WRONG FOLLOW-UP
6	Lau EM, Suriwongpaisal P, Lee JK, Das De S, Festin MR, Saw SM, Khir A, Torralba T, Sham A, Sambrook P. Risk factors for hip fracture in Asian men and women: the Asian osteoporosis study. J Bone Miner Res. 2001 Mar;16(3):572-80. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.3.572. PMID: 11277276.	WRONG POPULATION

7	Clark P, de la Peña F, Gómez García F, Orozco JA, Tugwell P. Risk factors for osteoporotic hip fractures in Mexicans. Arch Med Res. 1998 Autumn;29(3):253-7. PMID: 9775460.	WRONG POPULATION
8	Prevalence of vertebral fracture among patients with hip fragility fracture	ABSTRACT
9	Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 1999;9(1):45-54. doi: 10.1007/s001980050115. PMID: 10367029.	WRONG FOLLOW-UP
10	Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 1995 Nov;10(11):1802-15. doi: 10.1002/jbmr.5650101125. PMID: 8592959.	WRONG FOLLOW-UP
11	Breaking news: Older men tend to have less fractures with PPI use	ABSTRACT
12	Vestergaard P, Mosekilde L, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. BMJ Clin Evid. 2011;2011:1109. Published 2011 May 3.	OUT OF SCOPE
13	Setting up a systematic fracture Liaison service in general practice - A new model of care	ABSTRACT
14	Ramon, I., et al. "The use of fracture risk assessment in clinical practice: An evaluation in a Brussels cohort of osteoporotic patients." Bone 47 (2010): S167.	OUT OF SCOPE
15	Risk of vertebral fractures in osteoporotic women: Definition of a clinically relevant scale of risk	ABSTRACT
16	Risk factor characteristics of women with incident fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women	ABSTRACT
17	Colón-Emeric CS, Lyles KW, Su G, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, Bucci-Rechtweg CM, Haentjens P, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Clinical risk factors for recurrent fracture after hip fracture: a prospective study. Calcif Tissue Int. 2011	OUT OF SCOPE

	May;88(5):425-31. doi: 10.1007/s00223-011-9474-4. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21331567.	
18	The Comparison of Comprehensive Multi-disciplinary Program and Conventional Care Program on Fragility Fracture Elderly	ABSTRACT
19	Wong RMY, Ho WT, Wai LS, Li W, Chau WW, Chow KS, Cheung WH. Fragility fractures and imminent fracture risk in Hong Kong: one of the cities with longest life expectancies. Arch Osteoporos. 2019 Oct 29;14(1):104. doi: 10.1007/s11657-019-0648-4. PMID: 31659457.	WRONG FOLLOW-UP
20	Cummings-Vaughn LA, Gammack JK. Falls, osteoporosis, and hip fractures. Med Clin North Am. 2011 May;95(3):495-506, x. doi: 10.1016/j.mcna.2011.03.003. PMID: 21549874.	OUT OF SCOPE
21	FAITH Investigators. Fixation using alternative implants for the treatment of hip fractures (FAITH): design and rationale for a multi-centre randomized trial comparing sliding hip screws and cancellous screws on revision surgery rates and quality of life in the treatment of femoral neck fractures. BMC Musculoskelet Disord. 2014 Jun 26;15:219. doi: 10.1186/1471-2474-15-219. PMID: 24965132; PMCID: PMC4230242.	OUT OF SCOPE
22	Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck K, Raus J. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. Arch Phys Med Rehabil. 2002 Jul;83(7):903-6. doi: 10.1053/apmr.2002.33111. PMID: 12098147.	WRONG POPULATION
23	Adjusting Fracture Probability for Prior Falls: A Registry-Based Cohort Study.	ABSTRACT
24	Kulachote, Noratep, et al. "Predictive Factor Analysis of Poor Outcomes after Early Hip Surgery in Osteoporotic Hip Fracture Patients." JOURNAL OF THE MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND 102.1 (2019): 28-35.	WRONG OUTCOME
25	Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Osteoporos Int. 2009 Mar;20(3):399-408. doi: 10.1007/s00198-008-0680-5. Epub 2008 Jul 3. PMID: 18597037.	WRONG POPULATION
26	Ross PD. Risk factors for osteoporotic fracture. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998 Jun;27(2):289-301. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70006-2. PMID: 9669139.	WRONG POPULATION

27	Suzuki N, Ogikubo O, Hansson T. The course of the acute vertebral body fragility fracture: its effect on pain, disability and quality of life during 12 months. Eur Spine J. 2008;17(10):1380-1390. doi:10.1007/s00586-008-0753-3	WRONG OUTCOME
28	Predictors of near-term non-vertebral fracture in elderly women with osteoporosis, osteopenia, or a history of fracture, based on data from the canadian multicentre osteoporosis study (CaMos)	ABSTRACT
29	Testing an evidence-based theoretical model of imminent (1-year) fracture risk in elderly women: Results from the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMOS)	ABSTRACT
30	Predictors of imminent risk of non-vertebral fracture in older women: The framingham osteoporosis study	ABSTRACT
31	Palvanen M, Kannus P, Parkkari J, Pitkäjärvi T, Pasanen M, Vuori I, Järvinen M. The injury mechanisms of osteoporotic upper extremity fractures among older adults: a controlled study of 287 consecutive patients and their 108 controls. Osteoporos Int. 2000;11(10):822-31. doi: 10.1007/s001980070040. PMID: 11199185.	WRONG POPULATION
32	A one year post hip fracture survey: Why are older adults not receiving osteoporosis treatment	ABSTRACT
33	128 patients with subacute symptomatic fragility vertebral compression fractures-high incidence of mortality, falling, monoclonal gammopathy of uncertain significance and myeloma, pernicious anemia and vitamin B-12 deficiency: Is this a profile of an osteoporotic or an aged population?	ABSTRACT
34	Amphansap, Tanawat, and Lertkong Nitiwarangkul. "One-year mortality rate after osteoporotic hip fractures and associated risk factors in Police General Hospital." Osteoporosis and Sarcopenia 1.1 (2015): 75-79.	WRONG OUTCOME
35	The association between falls and history of any fracture and fragility fracture in community dwelling older adults screened for osteoporosis	ABSTRACT
36	Imminent fracture risk in elderly osteoporotic women: Underlying relationships between risk factors and outcome	ABSTRACT
37	Predictors of imminent fracture risk in women aged ≥65 years with osteoporosis	ABSTRACT

38	Fragility and fracture risk in Japan	ABSTRACT
39	Relationship between fall risk factors, bone mineral density and fragility fractures in postmenopausal women	ABSTRACT
40	Risk factors for fall and emergence fragility fracture	ABSTRACT
41	A retrospective cohort study on the outcome of structured secondary prevention program in fragility hip fracture patients	ABSTRACT
42	Secondary fracture prevention-a New Delhi, India initiative	ABSTRACT
43	Kwok TCY, Su Y, Khoo CC, Leung J, Kwok A, Orwoll E, Woo J, Leung PC. Predictors of non-vertebral fracture in older Chinese males and females: Mr. OS and Ms. OS (Hong Kong). J Bone Miner Metab. 2017 May;35(3):330-337. doi: 10.1007/s00774-016-0761-z. Epub 2016 May 25. PMID: 27225167.	WRONG FOLLOW-UP
44	Trombetti A, Hars M, Herrmann F, Rizzoli R, Ferrari S. Effect of a multifactorial fall-and-fracture risk assessment and management program on gait and balance performances and disability in hospitalized older adults: a controlled study. Osteoporos Int. 2013 Mar;24(3):867-76. doi: 10.1007/s00198-012-2045-3. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22832637.	OUT OF SCOPE
45	Screening for osteoporosis in elderly patients admitted to post-acute rehabilitation	ABSTRACT
46	A prospective 1-year study of care process and functional recovery following osteoporotic hip fractures	ABSTRACT
47	Kaneko M, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M, Hayashi N, Tanaka S. Prediction of proximal femur strength by a quantitative computed tomography-based finite element method--Creation of predicted strength data of the proximal femur according to age range in a normal population. Mod Rheumatol. 2016;26(1):151-5. doi: 10.3109/14397595.2015.1046220. Epub 2015 Jun 15. PMID: 25926424.	OUT OF SCOPE
48	Comparison of clinical risk factors for osteoporosis between subjects who sustained a traumatic or a fragility fracture	ABSTRACT

49	The relationship between body mass index and the risk of peripheral fragility fracture	ABSTRACT
50	Falls in subjects with and without osteoporotic fractures from a sample of primary care (PC) patients living in rosario city, Argentina	ABSTRACT
51	Assessment of fracture risk and treatment of osteoporosis in postmenopausal women: Bone density vs. bone destiny©	ABSTRACT
52	Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: a population-based study. Osteoporos Int. 1999;10(2):161-6. doi: 10.1007/s001980050211. PMID: 10501797.	WRONG POPULATION
53	LaFleur J, McAdam-Marx C, Kirkness C, Brixner DI. Clinical risk factors for fracture in postmenopausal osteoporotic women: a review of the recent literature. Ann Pharmacother. 2008 Mar;42(3):375-86. doi: 10.1345/aph.1K203. Epub 2008 Jan 29. PMID: 18230704.	WRONG FOLLOW-UP
54	Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Yang JH, Szejnfeld J, Szejnfeld VL. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. Rev Saude Publica. 2010 Jun;44(3):479-85. doi: 10.1590/s0034-89102010000300011. PMID: 20549019.	WRONG POPULATION
55	Wark JD. Osteoporotic fractures: background and prevention strategies. Maturitas. 1996 Mar;23(2):193-207. doi: 10.1016/0378-5122(95)00974-4. PMID: 8735357.	WRONG POPULATION
56	Fox KM, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K. Family history and risk of osteoporotic fracture. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoporos Int. 1998;8(6):557-62. doi: 10.1007/s001980050099. PMID: 10326061.	WRONG FOLLOW-UP
57	Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures.	STUDY DESIGN
58	Clark P, de la Peña F, Gómez García F, Orozco JA, Tugwell P. Risk factors for osteoporotic hip fractures in Mexicans. Arch Med Res. 1998 Autumn;29(3):253-7. PMID: 9775460.	WRONG POPULATION
59	Risk factors for fall and emergence fragility fracture	ABSTRACT

60	Post-menopausal osteoporosis risk factors in a mediterranean population	ABSTRACT
61	Osteoporosis risk factor and BMD measures of postmenopausal women population in Latvia	ABSTRACT
62	The importance of risk factors for occurrence of the osteoporotic fractures in patients with low bone density	ABSTRACT
63	Fracture occurrence among postmenopausal women with osteoporosis	ABSTRACT
64	Identifying factors associated with patients making the link between a fragility fracture and osteoporosis	ABSTRACT
65	Siris ES, Gehlbach S, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Delmas P, Díez-Pérez A, Hooven FH, Lacroix AZ, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Sambrook P, Silverman S, Watts NB, Wyman A, Greenspan SL. Failure to perceive increased risk of fracture in women 55 years and older: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Osteoporos Int. 2011 Jan;22(1):27-35. doi: 10.1007/s00198-010-1211-8. Epub 2010 Apr 1. PMID: 20358360; PMCID: PMC3017306.	OUT OF SCOPE
66	Yang S, Liu Y, Yang H, Zou J. Risk factors and correlation of secondary adjacent vertebral compression fracture in percutaneous kyphoplasty. Int J Surg. 2016 Dec;36(Pt A):138-142. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.10.030. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27777054.	OUT OF SCOPE
67	Du F, Birong D, Changquan H, Hongmei W, Yanling Z, Wen Z, Li L. Association of osteoporotic fracture with smoking, alcohol consumption, tea consumption and exercise among Chinese nonagenarians/centenarians. J Nutr Health Aging. 2011 May;15(5):327-31. doi: 10.1007/s12603-010-0270-z. PMID: 21528157.	WRONG POPULATION
68	Pirro M, Fabbriciani G, Leli C, Callarelli L, Manfredelli MR, Fioroni C, Mannarino MR, Scarponi AM, Mannarino E. High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. J Bone Miner Metab. 2010;28(1):88-93. doi: 10.1007/s00774-009-0108-0. Epub 2009 Jul 4. PMID: 19578807.	WRONG POPULATION
69	Rodrigues AM, Caetano-Lopes J, Vale AC, Aleixo I, Pena AS, Faustino A, Sepriano A, Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Lucas R, Romeu JC, Monteiro J, Vaz MF, Fonseca JE, Canhão H. Smoking is a predictor of worse trabecular mechanical performance in hip fragility fracture patients. J Bone Miner Metab. 2012 Nov;30(6):692-9. doi: 10.1007/s00774-012-0370-4. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22886402.	WRONG OUTCOME

70	Lau EM, Suriwongpaisal P, Lee JK, Das De S, Festin MR, Saw SM, Khir A, Torralba T, Sham A, Sambrook P. Risk factors for hip fracture in Asian men and women: the Asian osteoporosis study. J Bone Miner Res. 2001 Mar;16(3):572-80. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.3.572. PMID: 11277276.	WRONG POPULATION
71	Tuppurainen M, Honkanen R, Kröger H, Saarikoski S, Alhava E. Osteoporosis risk factors, gynaecological history and fractures in perimenopausal women--the results of the baseline postal enquiry of the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. Maturitas. 1993 Sep;17(2):89-100. doi: 10.1016/0378-5122(93)90004-2. PMID: 8231907.	WRONG POPULATION
72	Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 1999;9(1):45-54. doi: 10.1007/s001980050115. PMID: 10367029.	WRONG POPULATION
73	Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 1995 Nov;10(11):1802-15. doi: 10.1002/jbmr.5650101125. PMID: 8592959.	WRONG POPULATION
74	Westfall G, Littlefield R, Heaton A, Martin S. Methodology for identifying patients at high risk for osteoporotic fracture. Clin Ther. 2001 Sep;23(9):1570-88. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80129-6. PMID: 11589269.	OUT OF SCOPE
75	Cheng, Katherine, and Yao-Wen Cheng. "Characteristics Associated with Decreased Relapse after Proton Pump Inhibitor Discontinuation in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease." Gastroenterology 152.5 (2017): S113.	OUT OF SCOPE
76	Smoking is associated with increased risk of osteoporosis in diabetes mellitus patients	ABSTRACT
77	Carli L, Tani C, Spera V, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2016;3(1):e000098. Published 2016 Jan 19. doi:10.1136/lupus-2015-000098	WRONG POPULATION
78	Risk of vertebral fractures in osteoporotic women: Definition of a clinically relevant scale of risk	ABSTRACT
79	Luz Rentero M, Carbonell C, Casillas M, González Béjar M, Berenguer R. Risk factors for osteoporosis and fractures in postmenopausal	WRONG

	women between 50 and 65 years of age in a primary care setting in Spain: a questionnaire. Open Rheumatol J. 2008;2:58-63. doi:10.2174/1874312900802010058	POPULATION
80	Lauritzen JB. Hip fractures. Epidemiology, risk factors, falls, energy absorption, hip protectors, and prevention. Dan Med Bull. 1997 Apr;44(2):155-68. PMID: 9151010.	ABSTRACT
81	Chen JS, Cameron ID, Simpson JM, Seibel MJ, March LM, Cumming RG, Lord SR, Sambrook PN. Low-trauma fractures indicate increased risk of hip fracture in frail older people. J Bone Miner Res. 2011 Feb;26(2):428-33. doi: 10.1002/jbmr.216. PMID: 20721931.	WRONG FOLLOW-UP
82	Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, LeBlanc ES, Cawthon PM, Ensrud K, Stefanick ML, Barrett-Connor E, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). J Bone Miner Res. 2011 Mar;26(3):496-502. doi: 10.1002/jbmr.235. PMID: 20814955; PMCID: PMC3179296.	WRONG POPULATION
83	Pirro M, Fabbriciani G, Leli C, Callarelli L, Manfredelli MR, Fioroni C, Mannarino MR, Scarponi AM, Mannarino E. High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. J Bone Miner Metab. 2010;28(1):88-93. doi: 10.1007/s00774-009-0108-0. Epub 2009 Jul 4. PMID: 19578807.	WRONG POPULATION
84	Gnudi S, Sitta E, Lisi L. Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. J Bone Miner Metab. 2009;27(4):479-84. doi: 10.1007/s00774-009-0056-8. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19277453.	WRONG POPULATION
85	Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Yang JH, Szejnfeld J, Szejnfeld VL. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. Rev Saude Publica. 2010 Jun;44(3):479-85. doi: 10.1590/s0034-89102010000300011. PMID: 20549019.	WRONG POPULATION
86	Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Väänänen K, Keinänen-Kiukaanniemi S. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index--a population-based study. Bone. 2006 Aug;39(2):385-91. doi: 10.1016/j.bone.2006.01.143. Epub 2006 Mar 10. PMID: 16530030.	OUT OF SCOPE
87	Thomas-John M, Codd MB, Manne S, Watts NB, Mongey AB. Risk factors for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures among older men. J Rheumatol. 2009 Sep;36(9):1947-52. doi: 10.3899/jrheum.080527. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19605671.	WRONG POPULATION

88	Garduño-García Jde J, Pérez-Espejel I, Huitrón-Bravo G, Romero-Figueroa Mdel S. Osteoporotic fracture risk evaluation. Options when central densitometry is not available. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014 Nov-Dec;52(6):674-9. PMID: 25354062.	WRONG FOLLOW-UP
89	Lee SH, Khang YH, Lim KH, Kim BJ, Koh JM, Kim GS, Kim H, Cho NH. Clinical risk factors for osteoporotic fracture: a population-based prospective cohort study in Korea. J Bone Miner Res. 2010 Feb;25(2):369-78. doi: 10.1359/jbmr.090722. PMID: 19594298.	WRONG POPULATION
90	Kim YM, Hyun NR, Shon HS, Kim HS, Park SY, Park IH, Chung YS, Jung HG, Kim DH, Lim SK. Assessment of clinical risk factors to validate the probability of osteoporosis and subsequent fractures in Korean women. Calcif Tissue Int. 2008 Dec;83(6):380-7. doi: 10.1007/s00223-008-9182-x. Epub 2008 Oct 18. PMID: 18931820.	WRONG OUTCOME
91	Komatsu T, Kim KJ, Kaminai T, Okuizumi H, Kamioka H, Okada S, Park H, Hasegawa A, Mutoh Y, Yamamoto I. Clinical factors as predictors of the risk of falls and subsequent bone fractures due to osteoporosis in postmenopausal women. J Bone Miner Metab. 2006;24(5):419-24. doi: 10.1007/s00774-006-0704-1. PMID: 16937276.	WRONG POPULATION
92	Clark P, de la Peña F, Gómez García F, Orozco JA, Tugwell P. Risk factors for osteoporotic hip fractures in Mexicans. Arch Med Res. 1998 Autumn;29(3):253-7. PMID: 9775460.	WRONG POPULATION
93	Risk and predictors of subsequent fractures after an atypical femoral fracture	ABSTRACT
94	Accumulated one year health utility loss after sustaining a hip fracture in Mexico	ABSTRACT
95	Lin H, Bao LH, Zhu XF, Qian C, Chen X, Han ZB. Analysis of recurrent fracture of a new vertebral body after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosis. Orthop Surg. 2010;2(2):119-123. doi:10.1111/j.1757-7861.2010.00074.x	WRONG EXPOSURE
96	Chu SP, Kelsey JL, Keegan TH, Sternfeld B, Prill M, Quesenberry CP, Sidney S. Risk factors for proximal humerus fracture. Am J Epidemiol. 2004 Aug 15;160(4):360-7. doi: 10.1093/aje/kwh224. PMID: 15286021.	WRONG OUTCOME
97	Gray N, Howard A, Zhu J, Feldman LY, To T. Association Between Inhaled Corticosteroid Use and Bone Fracture in Children With Asthma. JAMA Pediatr. 2018 Jan 1;172(1):57-64. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3579. PMID: 29131874; PMCID: PMC5833516.	WRONG POPULATION

98	Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, Saag K, Pannacciulli N, Curtis JR. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients With Selected Conditions. J Bone Miner Res. 2018 Oct;33(10):1881-1888. doi: 10.1002/jbmr.3523. Epub 2018 Aug 22. PMID: 29924418.	WRONG POPULATION
99	Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltaev N. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005 Jun;16(6):581-9. doi: 10.1007/s00198-004-1780-5. Epub 2004 Dec 23. PMID: 15616758.	WRONG POPULATION
100	Kim D, Cho SK, Park B, Jang EJ, Bae SC, Sung YK. Glucocorticoids Are Associated with an Increased Risk for Vertebral Fracture in Patients with Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. 2018 May;45(5):612-620. doi: 10.3899/jrheum.170054. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29545455.	WRONG POPULATION
101	Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, Cadarette SM. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. Osteoporos Int. 2016 May;27(5):1709-18. doi: 10.1007/s00198-015-3455-9. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26694595.	OUT OF SCOPE
102	Karakatsani A, Katsoulis M, Klinaki E, Trichopoulou A. Corticosteroids and hip fracture risk in elderly respiratory patients: EPIC-Greece cohort. Adv Respir Med. 2017;85(1):22-27. doi: 10.5603/ARM.2017.0005. PMID: 28198990.	WRONG POPULATION
103	Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, Vestergaard P, de Vries F, Cadarette SM, Burden AM. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study. Arch Osteoporos. 2018 Mar 18;13(1):30. doi: 10.1007/s11657-018-0424-x. PMID: 29552730; PMCID: PMC5857556.	WRONG POPULATION
104	van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology (Oxford). 2000 Dec;39(12):1383-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383. PMID: 11136882.	WRONG POPULATION
105	Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. Arch Intern Med. 2000 Oct 23;160(19):2917-22. doi: 10.1001/archinte.160.19.2917. PMID: 11041898.	WRONG POPULATION
106	De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid	WRONG

	therapy. Arthritis Rheum. 2007 Jan;56(1):208-14. doi: 10.1002/art.22294. PMID: 17195223.	POPULATION
107	Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. Osteoporos Int. 2004 Apr;15(4):323-8. doi: 10.1007/s00198-003-1548-3. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14762652.	WRONG POPULATION
108	Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, Hodsman AB, Fraher LJ, Jennings B, Haddad RG, Drost D. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. J Allergy Clin Immunol. 1995 Aug;96(2):157-66. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70003-x. PMID: 7636052.	WRONG EXPOSURE
109	Keng Yin Loh, King Hock Shong, Soo Nie Lan, Lo WY, Shu Yuen Woon. Risk factors for fragility fracture in Seremban district, Malaysia: a comparison of patients with fragility fracture in the orthopedic ward versus those in the outpatient department. Asia Pac J Public Health. 2008;20(3):251-7. doi: 10.1177/1010539508317130. Epub 2008 May 28. PMID: 19124319.	WRONG POPULATION
110	Imminent risk of new vertebral fracture in patients with recent clinical vertebral fracture	ABSTRACT
111	Time since fracture and number of previous fractures are independently associated with risk of new clinical fracture	ABSTRACT
112	Brand CA, Jolley D, Tellus M, Muirden KD, Wark JD. Risk factors for osteoporosis and fracture in patients attending rheumatology outpatient clinics. Aust N Z J Med. 1999 Apr;29(2):197-202. doi: 10.1111/j.1445-5994.1999.tb00683.x. PMID: 10342017.	WRONG POPULATION
113	Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Apr 1;169(7):855-9. doi: 10.1164/rccm.200307-926OC. Epub 2004 Jan 7. PMID: 14711795.	WRONG POPULATION
114	Prediction model for the two-year risk of fracture among older us women	ABSTRACT
115	Lai SW, Lin CL, Liao KF. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Hip Fracture in the Elderly in a Case-Control Study. Front Pharmacol. 2017 Sep 11;8:625. doi: 10.3389/fphar.2017.00625. PMID: 28955230; PMCID: PMC5600992.	WRONG POPULATION
116	Predictors of mortality and re-fracture at 1 and 3years after hip fracture	ABSTRACT

117	Profile of elderly patients with hip fracture and previous history of low impact fracture	ABSTRACT
118	Carreon L, Ong K, Lau E, Kurtz S, Glassman S. Risk of osteoporotic fracture after steroid injections in Medicare patients. Scoliosis. 2014;9(Suppl 1):O46. Published 2014 Dec 4. doi:10.1186/1748-7161-9-S1-O46	WRONG POPULATION
119	Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2001;12(7):519-28. doi: 10.1007/s001980170072. PMID: 11527048.	WRONG POPULATION
120	Osteoporotic hip fractures in a multi-ethnic population in South Africa: Risk factors and outcomes at 12 months postfracture	ABSTRACT
121	The importance of risk factors for occurrence of the osteoporotic fractures in patients with low bone density	ABSTRACT
122	Case control study of osteoporotic hip fractures in India	ABSTRACT
123	A family history of fracture and fracture risk	ABSTRACT
124	Profile of elderly patients with hip fracture and previous history of low impact fracture	ABSTRACT
125	Poor adherence to osteoporosis treatment in patients with hip fracture: A retrospective study	ABSTRACT
126	Sub-groups of anti-osteoporosis drug users, and associated fracture risk in real world primary care settings: A data-driven cluster analysis	ABSTRACT
127	Wong RMY, Ho WT, Wai LS, Li W, Chau WW, Chow KS, Cheung WH. Fragility fractures and imminent fracture risk in Hong Kong: one of the cities with longest life expectancies. Arch Osteoporos. 2019 Oct 29;14(1):104. doi: 10.1007/s11657-019-0648-4. PMID: 31659457.	WRONG FOLLOW-UP
128	McDonough CM, Colla CH, Carmichael D, Tosteson ANA, Tosteson TD, Bell JE, Cantu RV, Lurie JD, Bynum JPW. Falling Down on the Job: Evaluation and Treatment of Fall Risk Among Older Adults With Upper Extremity Fragility Fractures. Phys Ther. 2017 Mar 1;97(3):280-289. doi: 10.1093/ptj/pzx009. PMID: 28340130; PMCID: PMC5722053.	WRONG OUTCOME

129	Kim YM, Hyun NR, Shon HS, Kim HS, Park SY, Park IH, Chung YS, Jung HG, Kim DH, Lim SK. Assessment of clinical risk factors to validate the probability of osteoporosis and subsequent fractures in Korean women. Calcif Tissue Int. 2008 Dec;83(6):380-7. doi: 10.1007/s00223-008-9182-x. Epub 2008 Oct 18. PMID: 18931820.	WRONG POPULATION
130	Dey M, Bukhari M. Predictors of fragility fracture and low bone mineral density in patients with a history of parental fracture. Osteoporos Sarcopenia. 2019;5(1):6-10. doi:10.1016/j.afos.2019.03.001	WRONG POPULATION
131	Lauritzen JB. Hip fractures. Epidemiology, risk factors, falls, energy absorption, hip protectors, and prevention. Dan Med Bull. 1997 Apr;44(2):155-68. PMID: 9151010.	WRONG FOLLOW-UP
132	Dhibar DP, Gogate Y, Aggarwal S, Garg S, Bhansali A, Bhadada SK. Predictors and Outcome of Fragility Hip Fracture: A Prospective Study from North India. Indian J Endocrinol Metab. 2019;23(3):282-288. doi:10.4103/ijem.IJEM_648_18	WRONG OUTCOME
133	Colón-Emeric CS, Lyles KW, Su G, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, Bucci-Rechtweg CM, Haentjens P, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Clinical risk factors for recurrent fracture after hip fracture: a prospective study. Calcif Tissue Int. 2011 May;88(5):425-31. doi: 10.1007/s00223-011-9474-4. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21331567.	WRONG FOLLOW-UP
134	Ma X, Xia H, Wang J, Zhu X, Huang F, Lu L, He L. Re-fracture and correlated risk factors in patients with osteoporotic vertebral fractures. J Bone Miner Metab. 2019 Jul;37(4):722-728. doi: 10.1007/s00774-018-0974-4. Epub 2018 Nov 21. Erratum in: J Bone Miner Metab. 2019 Apr 2;: PMID: 30465091.	WRONG FOLLOW-UP
135	Hodsman AB, Leslie WD, Tsang JF, Gamble GD. 10-year probability of recurrent fractures following wrist and other osteoporotic fractures in a large clinical cohort: an analysis from the Manitoba Bone Density Program. Arch Intern Med. 2008 Nov 10;168(20):2261-7. doi: 10.1001/archinte.168.20.2261. PMID: 19001204.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
136	Francesco L, Elisa B, Raffaella M, Alessandro P, Iacopo C, Giampiero M, Bruno F, Daniel PA, Luisa BM, Claudio C. Assessing Risk of Osteoporotic Fractures in Primary Care: Development and Validation of the FRA-HS Algorithm. Calcif Tissue Int. 2017 Jun;100(6):537-549. doi: 10.1007/s00223-016-0230-7. Epub 2017 Feb 3. Erratum in: Calcif Tissue Int. 2017 Jun;100(6):550. PMID: 28160026.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
137	Lopez Gavilanez E, Johansson H, McCloskey E, Harvey NC, Segale Bajana A, Marriott Blum D, Navarro Grijalva M, Diaz Curiel M, Kanis JA. Assessing the risk of osteoporotic fractures: the Ecuadorian FRAX model. Arch Osteoporos. 2019 Aug 22;14(1):93. doi: 10.1007/s11657-019-0644-8. PMID: 31440846.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

138	Kim YM, Hyun NR, Shon HS, Kim HS, Park SY, Park IH, Chung YS, Jung HG, Kim DH, Lim SK. Assessment of clinical risk factors to validate the probability of osteoporosis and subsequent fractures in Korean women. Calcif Tissue Int. 2008 Dec;83(6):380-7. doi: 10.1007/s00223-008-9182-x. Epub 2008 Oct 18. PMID: 18931820.	OUT OF SCOPE
139	Hans D, Durosier C, Kanis JA, Johansson H, Schott-Pethelaz AM, Krieg MA. Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: the EPISEM prospective cohort of 12,958 elderly women. J Bone Miner Res. 2008 Jul;23(7):1045-51. doi: 10.1359/jbmr.080229. PMID: 18302507.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
140	Wang Y, Ding H, Wang X, Wei Z, Feng S. Associated Factors for Osteoporosis and Fracture in Chinese Elderly. Med Sci Monit. 2019;25:5580-5588. Published 2019 Jul 27. doi:10.12659/MSM.914182	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
141	Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Thompson DE. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. The Fracture Intervention Trial Research Group. Bone. 1999 Nov;25(5):613-9. doi: 10.1016/s8756-3282(99)00202-1. PMID: 10574584.	OUT OF SCOPE
142	Popov, Artem & Strunina, M & Telyushchenko, M. (2012). ABSOLUTE FRACTURE RISK ASSESSMENT IN OUTPATIENTS WITH DISTAL RADIUS OSTEOPOROSIS. Osteoporosis and Bone Diseases. 15. 3-6. 10.14341/osteo201233-6.	OTHER LANGUAGE
143	Angthong C, Angthong W, Harnroongroj T, Harnroongroj T. A comparison of survival rates for hip fracture patients with or without subsequent osteoporotic vertebral compression fractures. Tohoku J Exp Med. 2012 Feb;226(2):129-35. doi: 10.1620/tjem.226.129. PMID: 22277326.	WRONG OUTCOME
144	Unni, Sudhir & Yao, Yiwen & Gunning, Karen & J, Curtis & Lafleur, Joanne. (2011). Analysis of clinical risk factors for post-menopausal osteoporosis based on WHO fracture risk assessment (FRAX) tool.	ABSTRACT
145	Analysis of risk factors for vertebral fragility fracture and the difference at different spinal fracture sites in postmenopausal women	ABSTRACT
146	Analysis of the prevalence of clinical risk factors of osteoporotic fractures among urban and rural populations of the russian federation (According to the epidemiological study esse-rf-2) Profilakticheskaya Meditsina 2020 23 :6 (60 - 68)	OTHER LANGUAGE
147	Chen YT, Miller PD, Barrett-Connor E, Weiss TW, Sajjan SG, Siris ES. An approach for identifying postmenopausal women age 50-64 years at increased short-term risk for osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2007 Sep;18(9):1287-96. doi: 10.1007/s00198-007-0380-6. Epub 2007 Apr 27. PMID: 17464525.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
148	Hsu CL, Chen HM, Chen HJ, Chou MY, Wang YC, Hsu YH, Liang CK, Chu CS. A national study on long-term osteoporosis therapy and risk of recurrent fractures in patients with hip fracture. Arch Gerontol Geriatr. 2020 May-Jun;88:104021. doi: 10.1016/j.archger.2020.104021. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32058125.	OUT OF SCOPE

149	Pritchard JM, Giangregorio LM, Ioannidis G, Papaioannou A, Adachi JD, Leslie WD. Ankle fractures do not predict osteoporotic fractures in women with or without diabetes. Osteoporos Int. 2012;23(3):957-962. doi:10.1007/s00198-011-1648-4	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
150	Povoroznyu, Vladyslav & Grygorieva, Nataliia & McCloskey, Eugene & Johansson, Helena & Kanis, John. (2018). Application of FRAX to Determine the Risk of Osteoporotic Fractures in the Ukrainian Population. International Journal of Osteoporosis and Metabolic Disorders. 11. 7-13. 10.3923/ijom.2018.7.13.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
151	Sornay-Rendu, Elisabeth & Duboeuf, François & Boutroy, Stephanie & Chapurlat, Roland. (2013). Beyond 10 yrs Prediction of Fragility Fracture by DXA in Women. The OFELY study.	ABSTRACT
152	Eklund F, Nordström A, Björnstig U, Nordström P. Bone mass, size and previous fractures as predictors of prospective fractures in an osteoporotic referral population. Bone. 2009 Oct;45(4):808-13. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.024. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19573633.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
153	Bow CH, Tsang SW, Loong CH, Soong CS, Yeung SC, Kung AW. Bone mineral density enhances use of clinical risk factors in predicting ten-year risk of osteoporotic fractures in Chinese men: the Hong Kong Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 2011 Nov;22(11):2799-807. doi: 10.1007/s00198-010-1490-0. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21234548; PMCID: PMC3186888.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
154	Pye SR, Tobias J, Silman AJ, Reeve J, O'Neill TW; EPOS Study Group. Childhood fractures do not predict future fractures: results from the European Prospective Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2009 Jul;24(7):1314-8. doi: 10.1359/jbmr.090220. PMID: 19335219.	OUT OF SCOPE
155	Saavedra-Santana, Pedro & Sosa-Henriquez, Manuel & Eslava, A. & Curiel, Manuel & Cano, Ramon & mosquera martinez, Jose & Muñoz-Torres, Manuel & López, J. & Madrid, C. & Pino-Montes, Javier & Martinez Diaz-Guerra, Guillermo & Gómez-Alonso, Carlos. (2005). Clinical characteristics and risk factors of osteoporosis in postmenopausal women affected by colles fracture. GIUMO study. Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas. 14. 23-28.	OUT OF SCOPE
156	Khandelwal S, Chandra M, Lo JC. Clinical characteristics, bone mineral density and non-vertebral osteoporotic fracture outcomes among post-menopausal U.S. South Asian Women. Bone. 2012 Dec;51(6):1025-8. doi: 10.1016/j.bone.2012.08.118. Epub 2012 Aug 19. Erratum in: Bone. 2013 Mar;53(1):24. Khandewal, Stutee [corrected to Khandelwal, Stutee]. PMID: 22921875.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
157	Clinical risk factors (CRFs) for osteoporotic fractures (OFs) are function of the fracture site: Data from the FRISBEE study	ABSTRACT
158	LaFleur J, McAdam-Marx C, Kirkness C, Brixner DI. Clinical risk factors for fracture in postmenopausal osteoporotic women: a review of the recent literature. Ann Pharmacother. 2008 Mar;42(3):375-86. doi: 10.1345/aph.1K203. Epub 2008 Jan 29. PMID: 18230704.	STUDY DESIGN

159	Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Osteoporos Int. 2009 Mar;20(3):399-408. doi: 10.1007/s00198-008-0680-5. Epub 2008 Jul 3. PMID: 18597037.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
160	Lee SH, Khang YH, Lim KH, Kim BJ, Koh JM, Kim GS, Kim H, Cho NH. Clinical risk factors for osteoporotic fracture: a population-based prospective cohort study in Korea. J Bone Miner Res. 2010 Feb;25(2):369-78. doi: 10.1359/jbmr.090722. PMID: 19594298.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
161	Tomasevic-Todorovic S, Vazic A, Issaka A, Hanna F. Comparative assessment of fracture risk among osteoporosis and osteopenia patients: a cross-sectional study. Open Access Rheumatol. 2018;10:61-66. Published 2018 May 30. doi:10.2147/OARRR.S151307	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
162	Comparison of self-estimations on fracture risk with FRAX® results: Survey of patients with postmenopausal osteoporosis in Hungary	ABSTRACT
163	Bessette, Louis & Jean, Sonia & Davison, Shawn & Ste-Marie, Louis-Georges & Brown, Jacques. (2010). Comparison of Clinical Risk Factors for Osteoporosis Between Subjects who Sustained a Traumatic or a Fragility Fracture. 1279-1280.	ABSTRACT
164	Payumo, E.F. & Narvacan-Montano, C. & Cabral, M.T.. (2018). Comparison of osteoporosis risk factors among patients with and without diabetes mellitus admitted for fragility fractures at makati medical center from 2015 to 2017. Phillippine Journal of Internal Medicine. 56. 143-147.	NOT FOUND
165	Comparison of risk factors for osteoporosis in hip fracture and matched control subjects in the ethekwini municipality, Kwa Zulu-Natal, South Africa (SA)	ABSTRACT
166	Paruk F, Matthews G, Cassim B. Osteoporotic hip fractures in Black South Africans: a regional study. Arch Osteoporos. 2017 Dec 5;12(1):107. doi: 10.1007/s11657-017-0409-1. PMID: 29209855.	OUT OF SCOPE
167	Baji P, Gulácsi L, Horváth C, Brodszky V, Rencz F, Péntek M. Comparing self-perceived and estimated fracture risk by FRAX® of women with osteoporosis. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):4. doi: 10.1007/s11657-016-0300-5. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28004298.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
168	Lenski M, Büser N, Scherer M. Concomitant and previous osteoporotic vertebral fractures. Acta Orthop. 2017 Apr;88(2):192-197. doi: 10.1080/17453674.2016.1273644. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28056595; PMCID: PMC5385115.	OUT OF SCOPE
169	Correlation between lumbar BMD percentage change and ten-year probability of major osteoporotic fracture by FRAX and total number of previous fracture in postmenopausal osteoporotic women treated with PTH 1-84	ABSTRACT

170	Casado E, Malouf J, Caamaño MM, Salas E, Sánchez-Bursón JM, Rentero ML, Herrero-Beaumont G. Defining high risk of osteoporotic fracture: a cross talk between clinical experience and guidelines recommendations. J Clin Rheumatol. 2011 Aug;17(5 Suppl 3):S59-66. doi: 10.1097/RHU.0b013e318227a106. PMID: 23640502.	OUT OF SCOPE
171	Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Szejnfeld J, Szejnfeld VL. Development and validation of a tool for identifying women with low bone mineral density and low-impact fractures: the São Paulo Osteoporosis Risk Index (SAPORI). Osteoporos Int. 2012 Apr;23(4):1371-9. doi: 10.1007/s00198-011-1722-y. Epub 2011 Jul 19. PMID: 21769663.	OUT OF SCOPE
172	Development of a risk scoring system to predict a risk of osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women	ABSTRACT
173	Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH. Distal radius fractures in older women: a 10-year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. The study of osteoporotic fractures. J Am Geriatr Soc. 2002 Jan;50(1):97-103. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50014.x. PMID: 12028253.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
174	Adami G, Fassio A, Giollo A, et alSAT0452 DIFFERENT PROFILE OF RISK OF FRACTURE IN PATIENTS TREATED WITH ANTI-OSTEOPOROTIC DRUGS IN ITALY USING A NEW ALGORITHMAnnals of the Rheumatic Diseases 2020;79:1183.	ABSTRACT
175	Different weight in clinical risk factors of FRAX® in severe osteoporotic fracture	ABSTRACT
176	Lauppe R, Åkesson KE, Ljunggren Ö, Spångéus A, Ortsäter G, Feudjo-Tepie M, Ström O. Differing impact of clinical factors on the risk of fracture in younger and older women in the general population and an osteoporosis clinic population. Arch Osteoporos. 2019 Apr 8;14(1):45. doi: 10.1007/s11657-019-0592-3. PMID: 30963310.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
177	FitzGerald G, Boonen S, Compston JE, Pfeilschifter J, LaCroix AZ, Hosmer DW Jr, Hooven FH, Gehlbach SH; GLOW Investigators. Differing risk profiles for individual fracture sites: evidence from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). J Bone Miner Res. 2012 Sep;27(9):1907-15. doi: 10.1002/jbmr.1652. PMID: 22550021.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
178	Iconaru L, Moreau M, Kinnard V, et al. Does the Prediction Accuracy of Osteoporotic Fractures by BMD and Clinical Risk Factors Vary With Fracture Site?. JBMR Plus. 2019;3(12):e10238. Published 2019 Oct 29. doi:10.1002/jbm4.10238	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
179	Torresani, M.E. & Oliva, M.L. & Rossi, M.L. & Echevarría, C. & Maffei, Laura. (2010). Estimation of the risk of osteoporotic fractures in adult women in Argentina assessed by FRAX™. 6. 174-183.	OTHER LANGUAGE
180	Effect of prior hip fracture status in patients with osteoporosis receiving teriparatide	ABSTRACT
181	Renedo, Raúl & Sousa, M. & Rojas, M. & Enríquez, J. & Parra, P. & Pérez, Cristina & Luis, Y.P.. (2009). Epidemiological study of risk factors associated with refracturing in women with osteoporotic vertebral fracture during 10-year follow-up. Revista Espanola de Enfermedades Metabolicas Oseas. 18. 85-89.	OTHER LANGUAGE

182	Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1761-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08657-9. PMID: 12049882.	OUT OF SCOPE
183	Barrett-Connor Elizabeth, Nielson Carrie M, Orwoll Eric, Bauer Douglas C, Cauley Jane A. Epidemiology of rib fractures in older men: Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) prospective cohort study BMJ 2010; 340 :c1069	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
184	Bensen, R., Adachi, J.D., Papaioannou, A. et al. Evaluation of easily measured risk factors in the prediction of osteoporotic fractures. BMC Musculoskelet Disord 6, 47 (2005). https://doi.org/10.1186/1471-2474-6-47	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
185	Doğu, Beril & Buyukavci, Raikan & Yamaç, Sinem & Yılmaz, Figen & Kuran, Banu. (2010). Evaluation of risk factors associated with osteoporotic hip fractures. Osteoporoz Dunyasindan. 16. 31-34.	OTHER LANGUAGE
186	Lu, Huifang & Murphy, William & Ebede, Chidinma & Karim, Erfan & Rondón, Gabriela & Leung, Cheuk & Liu, Suyu & Champlin, Richard & Pundole, Xerxes. (2017). Exploration of risk factors for osteoporotic fracture following hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Clinical Oncology. 35. 10080-10080. 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10080.	ABSTRACT
187	Exploring the association between vertebral fracture characteristics and pain	ABSTRACT
188	Sujic R, Gignac MA, Cockerill R, Beaton DE. Factors predictive of the perceived osteoporosis-fracture link in fragility fracture patients. Maturitas. 2013 Oct;76(2):179-84. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.014. Epub 2013 Aug 3. PMID: 23962530.	OUT OF SCOPE
189	Rothmann, Mette & Ammentorp, Jette & Bech, Mickael & Brixen, Kim & Hermann, Pernille. (2012). FACTORS UNDERLYING WOMEN'S PERCEPTION OF RISK FOR OSTEOPOROTIC FRACTURES - PERCEIVED RISK VERSUS FRAX. S553-S553.	ABSTRACT
190	Schurink M, Hegeman JH, Kreeftenberg HG, Ten Duis HJ. Follow-up for osteoporosis in older patients three years after a fracture. Neth J Med. 2007 Feb;65(2):71-4. PMID: 17379932.	OUT OF SCOPE
191	Hasselman CT, Vogt MT, Stone KL, Cauley JA, Conti SF. Foot and ankle fractures in elderly white women. Incidence and risk factors. J Bone Joint Surg Am. 2003 May;85(5):820-4. doi: 10.2106/00004623-200305000-00008. PMID: 12728031.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
192	Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 1999;9(6):469-75. doi: 10.1007/s001980050172. PMID: 10624452.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
193	Fractures in obese postmenopausal women: Prevalence, skeletal location and risk factors. The global longitudinal study of osteoporosis in women	ABSTRACT

194	Fractures of any kind, at any age predict low bone mineral density and osteoporosis	ABSTRACT
195	Kuru P, Akyüz G, Cerşit HP, Çelenlioğlu AE, Cumhur A, Biricik Ş, Kozan S, Gökşen A, Özdemir M, Lüleci E. Fracture history in osteoporosis: risk factors and its effect on quality of life. Balkan Med J. 2014 Dec;31(4):295-301. doi: 10.5152/balkanmedj.2014.13265. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25667782; PMCID: PMC4318399.	WRONG OUTCOME
196	Fuggle NR, Curtis EM, Ward KA, Harvey NC, Dennison EM, Cooper C. Fracture prediction, imaging and screening in osteoporosis. Nat Rev Endocrinol. 2019 Sep;15(9):535-547. doi: 10.1038/s41574-019-0220-8. PMID: 31189982.	STUDY DESIGN
197	Fracture risk assessment in patients with osteoporotic fractures included in secondary fracture prevention program	ABSTRACT
198	Kim, H. & Lee, Su-Kyoung & Lee, Jaidan & Kim, Jong Man & Kwok, S. & Park, Sung-Hye. (2012). FRACTURE RISK ASSESSMENT USING FRAX (R) MODEL AND PREVALENCE OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN KOREA. S497-S497.	ABSTRACT
199	Schürer C, Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H, Schober HC, Hannemann A. Fracture Risk and Risk Factors for Osteoporosis. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(21-22):365-371. doi:10.3238/arztebl.2015.0365	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
200	Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jönsson B. Fracture risk following an osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2004 Mar;15(3):175-9. doi: 10.1007/s00198-003-1514-0. Epub 2003 Dec 23. PMID: 14691617.	OUT OF SCOPE
201	Henry MJ, Pasco JA, Sanders KM, Nicholson GC, Kotowicz MA. Fracture Risk (FRISK) Score: Geelong Osteoporosis Study. Radiology. 2006 Oct;241(1):190-6. doi: 10.1148/radiol.2411051290. Epub 2006 Aug 23. PMID: 16928979.	OUT OF SCOPE
202	Hagino H. Fragility fracture prevention: review from a Japanese perspective. Yonago Acta Med. 2012;55(2):21-28.	STUDY DESIGN
203	Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. Osteoporos Int. 2010 Mar;21(3):381-9. doi: 10.1007/s00198-009-0975-1. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19517155.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
204	Looker AC, Sarafrazi Isfahani N, Fan B, Shepherd JA. FRAX-based Estimates of 10-year Probability of Hip and Major Osteoporotic Fracture Among Adults Aged 40 and Over: United States, 2013 and 2014. Natl Health Stat Report. 2017 Mar;(103):1-16. PMID: 28459415.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
205	Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Felsenberg D, Reid DM, Glüer CC, Roux C. FRAX®: prediction of major osteoporotic fractures in women from the general population: the OPUS study. PLoS One. 2013 Dec 30;8(12):e83436. doi: 10.1371/journal.pone.0083436. PMID: 24386199; PMCID: PMC3875449.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

206	Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, Puchol N, Gene E, Casado E, Sancho P, Solà S, Torán P, Iglesias M, Gisbert MC, López-Expósito F, Pujol-Salud J, Fernandez-Hermida Y, Puente A, Rosàs M, Bou V, Antón JJ, Lansdberg G, Martín-Sánchez JC, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. BMC Musculoskelet Disord. 2012 Oct 22;13:204. doi: 10.1186/1471-2474-13-204. PMID: 23088223; PMCID: PMC3518201.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
207	Lee SJ, Graffy PM, Zea RD, Ziemlewicz TJ, Pickhardt PJ. Future Osteoporotic Fracture Risk Related to Lumbar Vertebral Trabecular Attenuation Measured at Routine Body CT. J Bone Miner Res. 2018 May;33(5):860-867. doi: 10.1002/jbmr.3383. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29314261; PMCID: PMC5935538.	OUT OF SCOPE
208	History taking for falls and fragility fractures. A missed opportunity?	ABSTRACT
209	Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Boutroy S, Chapurlat RD. How to predict fragility fracture beyond 10 years? The OFELY study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):4690-7. doi: 10.1210/jc.2014-2601. PMID: 25250635.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
210	Stone, Benjamin & Mccloskey, Eugene & Bowman, Christine & Dockrell, David. (2011). Is FRAX® a valid screening tool for fragility fracture risk assessment in HIV-positive individuals?. Journal of Infection. 63. e39-e40. 10.1016/j.jinf.2011.04.078.	ABSTRACT
211	Ferrar L, Jiang G, Armbrecht G, Reid DM, Roux C, Glüer CC, Felsenberg D, Eastell R. Is short vertebral height always an osteoporotic fracture? The Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS). Bone. 2007 Jul;41(1):5-12. doi: 10.1016/j.bone.2007.03.015. Epub 2007 Apr 4. PMID: 17499570.	OUT OF SCOPE
212	Oyen, Jannike & Brudvik, Christina & Gjesdal, Clara & Tell, Grethe & Lie, Stein & Hove, Leiv. (2010). IS OSTEOPOROSIS A RISK FACTOR FOR DISTAL RADIUS FRACTURES? A CASE-CONTROL STUDY OF 1374 WOMEN AND MEN AGED 50-90 YEARS. Scandinavian Journal of Rheumatology. 39. 20-20.	ABSTRACT
213	Is Turkish FRAX® model sufficient? The analysis of osteoporotic fracture risk in Turkish population by using Frax® Turk Osteoporoz Dergisi 2014 20 :1 (21 - 25)	OTHER LANGUAGE
214	Identifying factors associated with patients making the link between a fragility fracture and osteoporosis	ABSTRACT
215	Imminent fracture risk in elderly osteoporotic women: Underlying relationships between risk factors and outcome	ABSTRACT
216	Imminent major osteoporotic and clinical vertebral fracture risk after fracture (Reykjavik Study)	ABSTRACT
217	Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Oliveira RM, Menezes PR, Pereira RM. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

	Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. Osteoporos Int. 2014 Dec;25(12):2805-15. doi: 10.1007/s00198-014-2821-3. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25092058.	
218	Cabana, Francois & Roux, Sophie & Beaulieu, Marie-Claude & Beaulieu, M. & Boire, Gilles. (2012). SAT0345 Incidence of subsequent fractures according to site of initial non-vertebral fractures and treatment status: The first 3 years of the optimus initiative. Annals of the Rheumatic Diseases. 71. 589-589. 10.1136/annrheumdis-2012-eular.3291.	ABSTRACT
219	Prieto-Alhambra D, Reyes C, Sainz MS, González-Macías J, Delgado LG, Bouzón CA, Gañan SM, Miedes DM, Vaquero-Cervino E, Bardaji MFB, Herrando LE, Baztán FB, Ferrer BL, Perez-Coto I, Bueno GA, Mora-Fernandez J, Doñate TE, Blasco JM, Aguado-Maestro I, Sáez-López P, Doménech MS, Climent-Peris V, Rodríguez ÁD, Sardiñas HK, Gómez ÓT, Serra JT, Caeiro-Rey JR, Cano IA, Carsi MB, Etxebarria-Foronda I, Hernández JDA, Solis JR, Suau OT, Nogués X, Herrera A, Díez-Perez A. In-hospital care, complications, and 4-month mortality following a hip or proximal femur fracture: the Spanish registry of osteoporotic femur fractures prospective cohort study. Arch Osteoporos. 2018 Sep 14;13(1):96. doi: 10.1007/s11657-018-0515-8. PMID: 30218380; PMCID: PMC6153683.	OUT OF SCOPE
220	Francucci, Cristiano & Strappini, M. & Felice, A. & Spinelli, A. & Ceccoli, L. & Cenci, G. & Forno, L. & Franchi, N. & Lapenna, N. & Mancini, G. & Paoletti, F. & Passerini, A.. (2009). Interregional survey – Abruzzo, Marche, Molise – on osteoporosis risk-factors and calculations on risks for fractures in five years with the BLACK-algorithm and in ten years with the SIOMMMS-algorithm. Bone. 44. 10.1016/j.bone.2009.03.298.	ABSTRACT
221	Pierini F, Lo Giudice LF, Scolnik M, Rosa J, Scaglioni V, Soriano ER. In the 21st Century: Is Still Rheumatoid Arthritis a Risk Factor for Osteoporotic Fractures? [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/in-the-21st-century-is-still-rheumatoid-arthritis-a-risk-factor-for-osteoporotic-fractures/. Accessed February 17, 2021.	ABSTRACT
222	Langer FW, da Silveira Codevilla AA, Bringhenti R, Dal Osto LC, Campos TR, Martins TT, Barin AE, Rigo PH, Boufleuer ND, Santinon SF, Kipper K, Rodrigues J, Premaor MO. Low self-awareness of osteoporosis and fracture risk among postmenopausal women. Arch Osteoporos. 2016 Dec;11(1):27. doi: 10.1007/s11657-016-0266-3. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27503622.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
223	Westfall G, Littlefield R, Heaton A, Martin S. Methodology for identifying patients at high risk for osteoporotic fracture. Clin Ther. 2001 Sep;23(9):1570-88. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80129-6. PMID: 11589269.	OUT OF SCOPE
224	Smith MD, Ross W, Ahern MJ. Missing a therapeutic window of opportunity: an audit of patients attending a tertiary teaching hospital with potentially osteoporotic hip and wrist fractures. J Rheumatol. 2001 Nov;28(11):2504-8. PMID: 11708425.	OUT OF SCOPE
225	Multiple missed opportunities to reduce key fragility fractures: Can we afford to continue to ignore the facts?	OTHER LANGUAGE
226	Non-simultaneous bilateral fragility hip fractures in an elderly Singapore population	ABSTRACT

227	Non-trauma rib fracture in the elderly: Risk factors and mortality consequence	ABSTRACT
228	Non-traumatic fractures and the treatment care gap in individuals with diabetes: The canadian multicentre osteoporosis study	ABSTRACT
229	Non-vertebral fractures in obese postmenopausal women: Are they fragility fractures?	ABSTRACT
230	Osteoporosis diagnosed with distal forearm addition is better at identifying osteoporosis, but does not increase the predictive value for incidental clinical fracture in older adults. Preliminary data from the SARCOS study	ABSTRACT
231	Osteoporosis fractures of the trochanteric region in elderly: Analysis of radiographic indices and risk predictor of subsequent fractures	ABSTRACT
232	Osteoporosis fracture risk among older women treated in conventional practice settings: Do prior falls or fractures matter?	ABSTRACT
233	Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, Atkinson EJ, Tabini C, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Osteoporosis intervention following distal forearm fractures: a missed opportunity? Arch Intern Med. 2002 Feb 25;162(4):421-6. doi: 10.1001/archinte.162.4.421. PMID: 11863474.	OUT OF SCOPE
234	Robinson WA, Carlson BC, Poppendeck H, Wanderman NR, Bunta AD, Murphy S, Sietsema DL, Daffner SD, Edwards BJ, Watts NB, Tosi LL, Anderson PA, Freedman BA. Osteoporosis-related Vertebral Fragility Fractures: A Review and Analysis of the American Orthopaedic Association's Own the Bone Database. Spine (Phila Pa 1976). 2020 Apr 15;45(8):E430-E438. doi: 10.1097/BRS.0000000000003324. PMID: 31770343.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
235	Osteoporosis risk factors and fracture risk prediction using frax tool in men aged from 50 years and olde	ABSTRACT
236	Tuppurainen M, Honkanen R, Kröger H, Saarikoski S, Alhava E. Osteoporosis risk factors, gynaecological history and fractures in perimenopausal women--the results of the baseline postal enquiry of the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. Maturitas. 1993 Sep;17(2):89-100. doi: 10.1016/0378-5122(93)90004-2. PMID: 8231907.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
237	Osteoporosis Screening in a population of perimenopausal working women: Risk fracture evaluation	ABSTRACT
238	Wark JD. Osteoporotic fractures: background and prevention strategies. Maturitas. 1996 Mar;23(2):193-207. doi: 10.1016/0378-5122(95)00974-4. PMID: 8735357.	STUDY DESIGN
239	Osteoporotic fractures in a tertiary trauma center (IOT-HC-FMUSP)	ABSTRACT
240	Ramalho AC, Lazaretti-Castro M, Hauache O, Vieira JG, Takata E, Cafalli F, Tavares F. Osteoporotic fractures of proximal femur: clinical and epidemiological features in a population of the city of São Paulo. Sao Paulo Med J. 2001 Mar;119(2):48-53. doi: 10.1590/s1516-31802001000200002. PMID: 11276165.	OUT OF SCOPE
241	lanco Madrigal J, Garcia Vivar M, Torre Salaberri I, et alAB0783 Osteoporotic Fracture as The Main Risk Factor in The Detection of Osteoporosis in Men under 70 YearsAnnals of the Rheumatic Diseases 2016;75:1172.	ABSTRACT

242	Port L, Center J, Briffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J. Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. Osteoporos Int. 2003 Sep;14(9):780-4. doi: 10.1007/s00198-003-1452-x. Epub 2003 Aug 7. PMID: 12904835.	OUT OF SCOPE
243	Osteoporotic vertebral compression fractures: Correlation between number of fractured vertebrae and C7 plumb line/sacro-femoral distance ratio	OTHER LANGUAGE
244	Opportunistic screening for osteoporosis (OSO) or fragility fracture (FF) risks in geriatric medicine (GRM)-A quality improvement activity (QIA)	ABSTRACT
245	Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013 Jan;24(1):69-76. doi: 10.1007/s00198-012-2209-1. Epub 2012 Nov 15. Erratum in: Osteoporos Int. 2013 Mar;24(3):1143-4. PMID: 23229467.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
246	Past fractures increase risk for subsequent fractures at multiple sites: Global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW)	ABSTRACT
247	Hadji, Peyman & Schweikert, Bernd & Ansorge, S & Toth, E. (2015). Patient Characteristics and Disease Burden of Osteoporosis In Post Menopausal Women At Increased Risk of Fracture In Germany. Value in Health. 18. A641. 10.1016/j.jval.2015.09.2288.	ABSTRACT
248	Postmenopausal osteoporotic fractures	ABSTRACT
249	Saleh C, Bukhari M, Bilgrami SMAB0913 PREDICTING PATIENTS AT RISK OF FRAGILITY FRACTURE WITH NORMAL BONE MINERAL DENSITY: AN OBSERVATIONAL STUDYAnnals of the Rheumatic Diseases 2020;79:1758.	ABSTRACT
250	Predicting patient's readiness to accept osteoporosis treatment: Application of the stages of change model to post fracture context	ABSTRACT
251	Hippisley-Cox Julia, Coupland Carol. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores BMJ 2009; 339 :b4229	OUT OF SCOPE
252	Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, Güell S, Puchol N, Gene E, Casado E, Sancho P, Solà S, Torán P, Iglesias M, Sabaté V, López-Expósito F, Ortiz S, Fernandez Y, Diez-Perez A. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX ™ tool in Spain. BMC Musculoskelet Disord. 2011 Jan 28;12:30. doi: 10.1186/1471-2474-12-30. PMID: 21272372; PMCID: PMC3224379.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
253	Prediction of fragility fracture beyond 10 year by DXA in women: The ofely study	ABSTRACT
254	Kimura A, Matsumoto Y, Wakata Y, Oyamada A, Ohishi M, Fujiwara T, Ikuta K, Tsuchiya K, Tayama N, Tomari S, Miyahara H, Mae T, Hara T, Saito T, Arizono T, Kaji K, Mawatari T, Fujiwara M, Sakimura R, Shin K, Ninomiya K, Nakaie K, Antoku Y, Tokunaga S, Nakashima N, Iwamoto Y, Nakashima Y. Predictive factors of mortality of patients with fragility hip fractures at 1 year after discharge: A	OUT OF SCOPE

	multicenter, retrospective study in the northern Kyushu district of Japan. J Orthop Surg (Hong Kong). 2019 Sep-Dec;27(3):2309499019866965. doi: 10.1177/2309499019866965. PMID: 31466509.	
255	Briot, Karine & Paternotte, Simon & Kolta, Sami & Yang, Lang & Felsenberg, Dieter & Reid, David & Glüer, Claus & Roux, Christian. (2013). FRAX®: Prediction of Major Osteoporotic Fractures in Women from the General Population: The OPUS Study. PloS one. 8. e83436. 10.1371/journal.pone.0083436.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
256	Predictors of bone treatment recommendation following fragility fracture within the UK	ABSTRACT
257	Reid, Ian & Horne, Anne & Mihov, Borislav & Stewart, Angela & Bolland, Mark & Bastin, Sonja & Gamble, Gregory. (2020). Predictors of Fracture in Older Women With Osteopenic Hip Bone Mineral Density Treated With Zoledronate. Journal of Bone and Mineral Research. 36. 10.1002/jbmr.4167.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
258	Bukhari, Marwan. (2016). FRI0383 Predictors of Fragility Fractures in Patients with Polymyalgia Rheumatica on Steroids: An Observational Study: Table 1. Annals of the Rheumatic Diseases. 75. 573.1-573. 10.1136/annrheumdis-2016-eular.1483.	ABSTRACT
259	Predictors of fragility fractures in patients with rheumatoid arthritis not on steroids: An observational study	ABSTRACT
260	Weycker D, Barron R, Kartashov A, Edelsberg J, Crittenden D, Grauer A. Predictors of Imminent Fracture Risk in Women Aged >=65 Years with Osteoporosis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/predictors-of-imminent-fracture-risk-in-women-aged-65-years-with-osteoporosis/. Accessed February 17, 2021.	ABSTRACT
261	Predictors of near-term non-vertebral fracture in elderly women with osteoporosis, osteopenia, or a history of fracture, based on data from the canadian multicentre osteoporosis study (CaMos)	ABSTRACT
262	Preliminary results of multidisciplinary systematic follow-up of fragility fractures in orthopaedic clinic	ABSTRACT
263	Prevalence and risk factors for vertebral fractures among asian indians >50 years of age-Delhi vertebral osteoporosis (DEVOS) study	ABSTRACT
264	Prevalence and risk factors of fragility fracture in Brazilian communitydwelling elderly	ABSTRACT
265	Romero M, Cadena M, Osma J, et alAB0911 PREVALENCE AND RISK FACTORS OF HIP FRACTURE ASSOCIATED WITH OSTEOPOROSIS IN A GERIATRIC POPULATION FROM COLOMBIAN NORTH EAST.Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:1757-1758.	ABSTRACT
266	Burge, Russel & Ionnadis, G. & Adachi, Jonathan & Papadimitropoulos, Manny. (2011). PMS8 Prevalence of Clinical Risk Factors for Fractures in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Value in Health - VALUE HEALTH. 14. 10.1016/j.jval.2011.08.394.	ABSTRACT

267	Borissova, A. & Rashkov, Rasho & Shinkov, Alexander & Boyanov, Mihail & Popivanov, P. & Temelkova, N. & Vlahov, J. & Gavrailova, M.. (2010). PREVALENCE OF OSTEOPOROSIS AND FRACTURE RISK IN A COHORT OF BULGARIAN WOMEN AGED 50-59 YEARS. 78-78.	ABSTRACT
268	Prevalence of osteoporosis and osteoporotic fractures: A population based survey including vertebral fracture assessment by morphometry (VFA)	ABSTRACT
269	Prevalence of osteoporotic fractures and use of antiosteoporotic drugs before admission for hip fracture	ABSTRACT
270	Prevalence of prior major osteoporotic fractures (MOF) in adults presenting with hip fracture-limitations and scope for fracture liaison services (FLS) in prevention of hip fracture	ABSTRACT
271	Vaquero, Carmen & Cerda, Dacia & Hidalgo, Cristina & López, Ja & Arboleya, Luis & Aguilar del Rey, Javier & Pardo, Silvia & Ros, Inmaculada & Surís, Xavier & Grados, Dolors & Beltrán, Chesús & Suero-Rosario, Evelyn & Gracia, Inmaculada & Salmoral, Asunción & Martín-Esteve, Irene & Florez, Helena & Naranjo, Antonio & Castañeda, Santos & Ojeda, Soledad & Guañabens, Nuria. (2019). OP0083 PREVALENCE OF VERTEBRAL FRACTURES IN POSMENOPAUSAL WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. Annals of the Rheumatic Diseases. 78. 114.1-114. 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6758.	ABSTRACT
272	Prevalence of vertebral fracture among patients with hip fragility fracture	ABSTRACT
273	Preventing recurrent fragility fractures in the nursing home	ABSTRACT
274	Daniel, A & Marques, ML & Brites, Luisa & Torres, C & Marques, Andréa & Pereira-da -Silva, José. (2017). FRI0537 Prevention strategy of osteoporotic fractures in portugal: an analyses on a cohort of hip fractured patients. Annals of the Rheumatic Diseases. 76. 694.1-694. 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3277.	ABSTRACT
275	Previous fracture as a risk factor in development of osteoporosis	ABSTRACT
276	Roux C, Cooper C, Díez-Pérez A, Martinez L, Ortolani S, Gitlin M, Möller G, Shepherd S, Freemantle N. Prevalence of osteoporosis and fractures among women prescribed osteoporosis medication in five European countries: the POSSIBLE EU study. Osteoporos Int. 2011 Apr;22(4):1227-36. doi: 10.1007/s00198-010-1321-3. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20628731.	OUT OF SCOPE
277	Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluixà C, Fuertes A, Campos JC, Giner V, Baixauli C. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. Osteoporos Int. 2013 Mar;24(3):1045-55. doi: 10.1007/s00198-012-2018-6. Epub 2012 May 23. PMID: 22618269.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
278	Herrera A, Mateo J, Gil-Albarova J, Lobo-Escolar A, M. Artigas J, López-Prats F, Mesa M, Ibarz E, Gracia L, Prevalence of osteoporotic vertebral fracture in Spanish women over age 45, Maturitas, Volume 80, Issue 3, 2015, Pages 288-295, ISSN 0378-5122,	OUT OF SCOPE

279	Prevalence of risk factors in patients older than 50 years with classic fragility fractures treated in a third level complexity hospital in Boyacá (Colombia)	NOT FOUND
280	Peng EW, Elnikety S, Hatrick NC. Preventing fragility hip fracture in high risk groups: an opportunity missed. Postgrad Med J. 2006 Aug;82(970):528-31. doi: 10.1136/pgmj.2005.044370. PMID: 16891445; PMCID: PMC2585701.	OUT OF SCOPE
281	McCloskey E. Preventing osteoporotic fractures in older people. Practitioner. 2011 Jan;255(1736):19-22, 2-3. PMID: 21370710.	NOT FOUND
282	Prospective evaluation of patients admitted with fragility fracture-use of the FRAX® score to identify the proportion at high risk for fracture prior to admission	ABSTRACT
283	Glüer MG, Minne HW, Glüer CC, Lazarescu AD, Pfeifer M, Perschel FH, Fitzner R, Pollähne W, Schlotthauer T, Pospeschill M. Prospective identification of postmenopausal osteoporotic women at high vertebral fracture risk by radiography, bone densitometry, quantitative ultrasound, and laboratory findings: results from the PIOS study. J Clin Densitom. 2005 Winter;8(4):386-95. doi: 10.1385/jcd:8:4:386. PMID: 16311422.	OUT OF SCOPE
284	Gupta A, Greening NJ, Evans RA, Samuels A, Toms N, Steiner MC. Prospective risk of osteoporotic fractures in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. Chron Respir Dis. 2019;16:1479972318769763. doi:10.1177/1479972318769763	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
285	A Anwar, D Duric, C Edwards, I Singh, 50 PROFILE OF FRAGILITY FRACTURE IN ACUTE DEMENTIA PATIENTS IN THE HOSPITAL SETTING, Age and Ageing, Volume 48, Issue Supplement_2, July 2019, Pages ii13–ii14, https://doi.org/10.1093/ageing/afz076.05	ABSTRACT
286	Gerdhem P, Akesson K. Rates of fracture in participants and non-participants in the Osteoporosis Prospective Risk Assessment study. J Bone Joint Surg Br. 2007 Dec;89(12):1627-31. doi: 10.1302/0301-620X.89B12.18946. PMID: 18057364.	OUT OF SCOPE
287	Adami, Giovanni & Fassio, Angelo & Giollo, Alessandro & Orsolini, Giovanni & Viapiana, Ombretta & Gatti, D. & Rossini, Maurizio. (2020). SAT0456 REAL-LIFE RISK OF FRACTURE AND TREATMENT PREVALENCE IN DRUG-INDUCED OSTEOPOROSIS IN ITALY USING A NEW ALGORITHM. Annals of the Rheumatic Diseases. 79. 1185.1-1186. 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2565.	ABSTRACT
288	Real-world outcomes and imminent fractures after index fragility fracture: A population study	ABSTRACT
289	Recognition of osteoporosis risk factors in hip fracture patients: First data from Latvia	ABSTRACT
290	Zurita-Prada, Pablo & Urrego-Laurín, Claudia & Guillen Astete, Carlos & Rodriguez, Luis & Queipo, Rocio. (2019). AB0860 RECURRENCE OF VERTEBRAL FRACTURE IN PATIENTS WITH OSTEOPOROTIC VERTEBRAL FRACTURES: RETROSPECTIVE REVIEW IN MONCLOA UNIVERSITY HOSPITAL. PRELIMINARY RESULTS. Annals of the Rheumatic Diseases. 78. 1897.2-1898. 10.1136/annrheumdis-2019-eular.8163.	ABSTRACT

291	Dang, Debbie Y. MD, PhD; Zetumer, Samuel BA; Zhang, Alan L. MD Recurrent Fragility Fractures: A Cross-sectional Analysis, Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons: January 15, 2019 - Volume 27 - Issue 2 - p e85-e91 doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00103	OUT OF SCOPE
292	Recurrent major osteoporotic fracture in older men: The osteoporotic fractures in men study	ABSTRACT
293	Ma X, Xia H, Wang J, Zhu X, Huang F, Lu L, He L. Re-fracture and correlated risk factors in patients with osteoporotic vertebral fractures. J Bone Miner Metab. 2019 Jul;37(4):722-728. doi: 10.1007/s00774-018-0974-4. Epub 2018 Nov 21. Erratum in: J Bone Miner Metab. 2019 Apr 2;: PMID: 30465091.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
294	Risk assessment of new fracture following fragility hip fracture	NOT FOUND
295	Risk assessment of osteoporotic fracture in patients from 65 years attended in a reumathology clinic	ABSTRACT
296	Lawrence, David & Cresswell, Fiona & Jarrett, Prudence & Mowete, C. & Gilleece, Yvonne & Fisher, Morly. (2015). Risk factors for and prevalence of osteoporotic fractures in an HIV cohort: An audit using BHIVA guidelines. HIV Medicine. 16. 45-45.	ABSTRACT
297	Risk factors for fragility fractures in diabetes mellitus: The CEOR study	ABSTRACT
298	Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, Conte C, Palermo A, Maurizi AR, Pantano AL, Suraci C, Altomare M, Strollo R, Manfrini S, Pozzilli P, Schwartz AV, Napoli N. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. Bone. 2019 Aug;125:194-199. doi: 10.1016/j.bone.2019.04.017. Epub 2019 May 3. PMID: 31059862.	OUT OF SCOPE
299	Risk factors for fragility fractures in Type 1 diabetes	ABSTRACT
300	Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. Osteoporos Int. 2006;17(7):1065-77. doi: 10.1007/s00198-006-0137-7. Epub 2006 May 4. Erratum in: Osteoporos Int. 2006;17(11):1704. PMID: 16758143.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
301	Lau EM, Suriwongpaisal P, Lee JK, Das De S, Festin MR, Saw SM, Khir A, Torralba T, Sham A, Sambrook P. Risk factors for hip fracture in Asian men and women: the Asian osteoporosis study. J Bone Miner Res. 2001 Mar;16(3):572-80. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.3.572. PMID: 11277276.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
302	Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 1995 Nov;10(11):1802-15. doi: 10.1002/jbmr.5650101125. PMID: 8592959.	OUT OF SCOPE
303	Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 1999;9(1):45-54. doi: 10.1007/s001980050115. PMID: 10367029.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

304	Cauley JA, Cawthon PM, Peters KE, Cummings SR, Ensrud KE, Bauer DC, Taylor BC, Shikany JM, Hoffman AR, Lane NE, Kado DM, Stefanick ML, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Risk Factors for Hip Fracture in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). J Bone Miner Res. 2016 Oct;31(10):1810-1819. doi: 10.1002/jbmr.2836. Epub 2016 Apr 8. PMID: 26988112; PMCID: PMC5240502.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
305	Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995 Mar 23;332(12):767-73. doi: 10.1056/NEJM199503233321202. PMID: 7862179.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
306	Borissova, A.-M & Rashkov, Rasho & Boyanov, Mihail & Shinkov, Alexander & Popivanov, P. & Temelkova, N. & Vlahov, J. & Gavrailova, M.. (2011). Risk factors for osteoporosis and 10 -year absolute fracture risk in a national representative sample of Bulgarian women aged 50 years and older. 16. 4-18.	OTHER LANGUAGE
307	Luz Rentero M, Carbonell C, Casillas M, González Béjar M, Berenguer R. Risk factors for osteoporosis and fractures in postmenopausal women between 50 and 65 years of age in a primary care setting in Spain: a questionnaire. Open Rheumatol J. 2008;2:58-63. doi:10.2174/1874312900802010058	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
308	Carli L, Tani C, Spera V, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2016;3(1):e000098. Published 2016 Jan 19. doi:10.1136/lupus-2015-000098	OUT OF SCOPE
309	Ross PD, RISK FACTORS FOR OSTEOPOROTIC FRACTURE, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Volume 27, Issue 2,1998, Pages 289-301, ISSN 0889-8529,	STUDY DESIGN
310	Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Yang JH, Szejnfeld J, Szejnfeld VL. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. Rev Saude Publica. 2010 Jun;44(3):479-85. doi: 10.1590/s0034-89102010000300011. PMID: 20549019.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
311	Risk factors for osteoporotic fractures-falls	ABSTRACT
312	Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. Am J Epidemiol. 1996 Aug 1;144(3):255-63. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008920. PMID: 8686694.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
313	Bethel M, Weaver FM, Bailey L, Miskevics S, Svircev JN, Burns SP, Hoenig H, Lyles K, Carbone LD. Risk factors for osteoporotic fractures in persons with spinal cord injuries and disorders. Osteoporos Int. 2016 Oct;27(10):3011-21. doi: 10.1007/s00198-016-3627-2. Epub 2016 May 26. PMID: 27230522.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
314	Risk factors for osteoporotic fracture: A case control study	ABSTRACT

315	Clark P, de la Peña F, Gómez García F, Orozco JA, Tugwell P. Risk factors for osteoporotic hip fractures in Mexicans. Arch Med Res. 1998 Autumn;29(3):253-7. PMID: 9775460.	NOT FOUND
316	Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Am J Epidemiol. 2001 Mar 15;153(6):587-95. doi: 10.1093/aje/153.6.587. PMID: 11257067.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
317	Thomas-John M, Codd MB, Manne S, Watts NB, Mongey AB. Risk factors for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures among older men. J Rheumatol. 2009 Sep;36(9):1947-52. doi: 10.3899/jrheum.080527. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19605671.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
318	Martinez-Ferrer A, Blasco J, Carrasco JL, Macho JM, Román LS, López A, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Risk factors for the development of vertebral fractures after percutaneous vertebroplasty. J Bone Miner Res. 2013 Aug;28(8):1821-9. doi: 10.1002/jbmr.1899. PMID: 23427068.	OUT OF SCOPE
319	Risk factors influence on osteoporotic fracture risk	ABSTRACT
320	Risk factors of fragility fracture in patients with CKD	ABSTRACT
321	Risk factors of osteoporotic fractures in subjects with diabetes mellitus in Siberian population	ABSTRACT
322	Risk factors of osteoporotic fractures in Siberian population sample aged over 50 years	ABSTRACT
323	Risk factors of osteoporotic fractures in urban population of different climatic areas of Russian Federation	ABSTRACT
324	Risk factors of reduced bone mineral density and fragility fractures in a cohort of patients with idiopathic inflammatory myopathies	ABSTRACT
325	Dewan N, MacDermid JC, Grewal R, Beattie K. Risk factors predicting subsequent falls and osteoporotic fractures at 4 years after distal radius fracture-a prospective cohort study. Arch Osteoporos. 2018 Mar 20;13(1):32. doi: 10.1007/s11657-018-0445-5. PMID: 29558002.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
326	Risk of falls and osteoporotic fractures among women aged 50 and above	ABSTRACT
327	Risk of fragility fractures in patients with Type 1 diabetes mellitus may be associated with diabetes-specific clinical parameters	ABSTRACT
328	Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Risk of fragility fracture among patients with sarcoidosis: a population-based study 1976-2013. Osteoporos Int. 2017 Jun;28(6):1875-1879. doi: 10.1007/s00198-017-3962-y. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28210775; PMCID: PMC5564437.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

329	Sultan AA, Whittle R, Muller S, Roddy E, Mallen CD, Bucknall M, Helliwell T, Hider S, Paskins Z. Risk of fragility fracture among patients with gout and the effect of urate-lowering therapy. CMAJ. 2018 May 14;190(19):E581-E587. doi: 10.1503/cmaj.170806. PMID: 29759964; PMCID: PMC5953575.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
330	Risk of fragility fracture in older men with severe spine osteoarthritis	ABSTRACT
331	Olmo, J.A., Román, P., León, M.L., Mena, P., Ignatowitz, U., Fuentes, M., Almagro, M.M., Martínez, E., Torres, J., & Canteras, M.. (2014). Risk of major osteoporotic or hip fracture in patients with cerebrovascular accident in the acute phase: multicentre prospective study. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 6(2), 40-45. https://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2014000200003	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
332	Risk of new fractures over 4 years in patients treated with teriparatide due to osteoporosis	ABSTRACT
333	Åivo J, Kurki S, Sumelahti ML, Hänninen K, Ruutiainen J, Soilu-Hänninen M. Risk of osteoporotic fractures in multiple sclerosis patients in southwest Finland. Acta Neurol Scand. 2017 May;135(5):516-521. doi: 10.1111/ane.12623. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334254.	OUT OF SCOPE
334	Peterkin-McCalman R, Waller J, Le B, Oliver A, Manning E, Nahman S, Carbone L. Risk of Osteoporotic Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis and End Stage Renal Disease. Findings from the Usrds Database [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/risk-of-osteoporotic-fractures-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-and-end-stage-renal-disease-findings-from-the-usrds-database/. Accessed February 18, 2021.	ABSTRACT
335	Utz JP, Melton LJ 3rd, Kan SH, Riggs BL. Risk of osteoporotic fractures in women with breast cancer: a population-based cohort study. J Chronic Dis. 1987;40(2):105-13. doi: 10.1016/0021-9681(87)90061-0. PMID: 3818863.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
336	Risk of osteoporotic fracture in patients with multiple sclerosis: The Danish National Health Registers	ABSTRACT
337	Risk prediction of osteoporotic hip fracture in elderly women	OTHER LANGUAGE
338	Ismail AA, Silman AJ, Reeve J, Kaptoge S, O'Neill TW. Rib fractures predict incident limb fractures: results from the European prospective osteoporosis study. Osteoporos Int. 2006 Jan;17(1):41-5. doi: 10.1007/s00198-005-1887-3. Epub 2005 Jun 1. PMID: 15928803.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
339	Sajjan SG, Barrett-Connor E, McHorney CA, Miller PD, Sen SS, Siris E. Rib fracture as a predictor of future fractures in young and older postmenopausal women: National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). Osteoporos Int. 2012 Mar;23(3):821-8. doi: 10.1007/s00198-011-1757-0. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21904951; PMCID: PMC3640849.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
340	Sarcopenia definitions as predictors of fracture risk independent of frax, falls andbmd in the osteoporotic fractures in men (MROS) study: A meta-analysis	ABSTRACT

341	Screening and diagnosis of osteoporosis to prevent fractures and factors associated with anti-osteoporosis treatment in older adults	ABSTRACT
342	US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Pignone M, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018 Jun 26;319(24):2521-2531. doi: 10.1001/jama.2018.7498. PMID: 29946735.	STUDY DESIGN
343	Screening of fracture risk and osteoporosis among the elderly in the long-term and day-care institutions: A prospective cohort study in Taiwan	ABSTRACT
344	Screening of high fracture risk in primary care to reduce fractures: the SALT Osteoporosis Study a randomized trial	ABSTRACT
345	Secondary prevention for fragility fractures in elderly patients: How are we doing and does the admitting department matter?	ABSTRACT
346	Secondary prevention of fragility fractures at Wirral university teaching hospital, Wirral, UK	ABSTRACT
347	van der Vet, P., Kusen, J., Beeres, F., Rohner-Spengler, M., Babst, R., Link, B., Henzen, C., & Schmid, L. (2018). Secondary Prevention of Fragility Fractures: the Effects of a Tailored Intervention – an Observational Study. 4. Alterstraumatologie Kongress 2018. https://doi.org/10.3205/18ALTRA40	ABSTRACT
348	Secondary prevention of HIP fractures in elderly osteoporotic patients with locomotor disabilities	ABSTRACT
349	Secondary prevention of osteoporosis after distal radius fragility fractures	ABSTRACT
350	Benzvi L, Gershon A, Lavi I, Wollstein R. Secondary prevention of osteoporosis following fragility fractures of the distal radius in a large health maintenance organization. Arch Osteoporos. 2016;11:20. doi: 10.1007/s11657-016-0275-2. Epub 2016 May 3. PMID: 27142832.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
351	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 Dec 1;8:44. doi: 10.1186/1749-799X-8-44. PMID: 24289492; PMCID: PMC4222047.	OUT OF SCOPE
352	Barrack CM, McGirr EE, Fuller JD, Foster NM, Ewald DP. Secondary prevention of osteoporosis post minimal trauma fracture in an Australian regional and rural population. Aust J Rural Health. 2009 Dec;17(6):310-5. doi: 10.1111/j.1440-1584.2009.01103.x. PMID: 19930197.	OUT OF SCOPE
353	Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hay SM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston SH, Reeve J, Russell RG, Stevenson JC. Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action? QJM. 2001 Nov;94(11):575-97. doi: 10.1093/qjmed/94.11.575. PMID: 11704688.	STUDY DESIGN

354	Secondary prevention of osteoporotic fracture: A systematic approach to case-finding in Brazil	ABSTRACT
355	Secondary prevention of osteoporotic fracture: An “optimal” model of care in singapore	ABSTRACT
356	Should awrist fracture and the number of previous fractures indicate higher priority for osteoporosis investigation?	ABSTRACT
357	Sites of fragility fractures in older women and men with and without type 2 diabetes	ABSTRACT
358	Site Specific Prevalence of Fragility Fractures and their Relationship with Body Mass Index in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus	ABSTRACT
359	Six year follow up in patients with previous osteoporotic fracture of proximal femur	ABSTRACT
360	Stable fixation of osteoporotic fractures and nonunions in the upper limb: Life before the "locking plate	NOT FOUND
361	Teede HJ, Renouf DA, Jayasuriya IA, Barrie D. STOP fracture study: southern health osteoporotic fracture screening project. Intern Med J. 2012 May;42(5):e74-9. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02258.x. Epub 2010 May 11. PMID: 20492007.	OUT OF SCOPE
362	Gilula L, Persenaire M. Subsequent fractures post-vertebral augmentation: analysis of a prospective randomized trial in osteoporotic vertebral compression fractures. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Jan;34(1):221-7. doi: 10.3174/ajnr.A3156. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22743641.	OUT OF SCOPE
363	Mackey PA, Rosenthal LD, Mi L, Whitaker MD. Subsequent Fracture Prevention in Patients 50 Years and Older With Fragility Fractures: A Quality Improvement Initiative. J Healthc Qual. 2019 Jan/Feb;41(1):17-22. doi: 10.1097/JHQ.0000000000000133. PMID: 29553966.	OUT OF SCOPE
364	Kyvernitakis, Ioannis & Reuter, Thea & Hellmeyer, Lars & Hars, Olaf & Hadji, Peyman. (2017). Subsequent fracture risk of women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis after a median of 6 years of follow-up. Osteoporosis International. 29. 10.1007/s00198-017-4239-1.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
365	Lee SH, Lee TJ, Cho KJ, Shin SH, Moon KH. Subsequent hip fracture in osteoporotic hip fracture patients. Yonsei Med J. 2012 Sep;53(5):1005-9. doi: 10.3349/ymj.2012.53.5.1005. PMID: 22869485; PMCID: PMC3423834.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
366	Testing an evidence-based theoretical model of imminent (1-year) fracture risk in elderly women: Results from the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMOS)	ABSTRACT
367	Lai EL, Huang WN, Chen HH, Hsu CY, Chen DY, Hsieh TY, Hung WT, Lin CT, Lai KL, Tang KT, Chen YM, Chen YH. Ten-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures in patients with systemic autoimmune diseases. Lupus. 2019 Jul;28(8):945-953. doi: 10.1177/0961203319855122. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31177913.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

368	Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, Leszczynski P, Sewerynek E, Wichrowska H, Napiorkowska L, Kostyk T, Stuss M, Stepien-Klos W, Golba KS, Drozdzowska B. Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al.-Conformity between methods and their clinical utility. Bone. 2010 Jun;46(6):1661-7. doi: 10.1016/j.bone.2010.02.012. Epub 2010 Feb 13. PMID: 20156606.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
369	The burden of recurrent fragility fractures in a regional hospital in singapore	ABSTRACT
370	Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. Osteoporos Int. 2003 Jul;14(6):520-4. doi: 10.1007/s00198-003-1405-4. Epub 2003 Apr 25. PMID: 12730754.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
371	Colón-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, Pieper CF, Janning C, Magaziner J, Adachi J, Rosario-Jansen T, Mesenbrink P, Horowitz ZD, Lyles KW; HORIZON Recurrent Fracture Trial. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. Curr Med Res Opin. 2004 Jun;20(6):903-10. doi: 10.1185/030079904125003683. PMID: 15200749.	STUDY DESIGN
372	Morin SN, Lix LM, Leslie WD. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. J Bone Miner Res. 2014 Jul;29(7):1675-80. doi: 10.1002/jbmr.2204. PMID: 24535832.	OUT OF SCOPE
373	The importance of risk factors for occurrence of the osteoporotic fractures in patients with low bone density	ABSTRACT
374	Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, Jaller JJ, Palermo L, Talavera JO, Messina DO, Morales-Torres J, Salmeron J, Navarrete A, Suarez E, Pérez CM, Cummings SR. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). Osteoporos Int. 2009 Feb;20(2):275-82. doi: 10.1007/s00198-008-0657-4. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18584111.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
375	The prevalence of vertebral fractures in patients with fragility non-vertebral fractures	ABSTRACT
376	Kendler DL, Chines A, Brandi ML, Papapoulos S, Lewiecki EM, Reginster JY, Muñoz Torres M, Wang A, Bone HG. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):71-78. doi: 10.1007/s00198-018-4687-2. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30244369; PMCID: PMC6331737.	OUT OF SCOPE
377	Mazurenko E, Rymar O, Shcherbakova L, Mazdorova E, Malyutina S. The Risk of Osteoporotic Forearm Fractures in Postmenopausal Women in a Siberian Population Sample. J Pers Med. 2020;10(3):77. Published 2020 Jul 31. doi:10.3390/jpm10030077	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

378	Ghafoori S, Keshtkar A, Khashayar P, et al. The risk of osteoporotic fractures and its associating risk factors according to the FRAX model in the Iranian patients: a follow-up cohort. J Diabetes Metab Disord. 2014;13(1):93. Published 2014 Oct 22. doi:10.1186/s40200-014-0093-2	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
379	The risk of osteoporotic fractures by program frax in men with long experience of smoking	ABSTRACT
380	The use of DEXA in hip fracture patients with a history of previous fragility fracture: A retrospective study	ABSTRACT
381	Ramon, I. & Jelloul, E. & Moreau, Michel & Paesmans, Marianne & Rozenberg, Sylvie & Dekelver, Carole & Body, J.-J. (2010). The use of fracture risk assessment in clinical practice: An evaluation in a Brussels cohort of osteoporotic patients. Bone. 47. 10.1016/j.bone.2010.04.389.	ABSTRACT
382	Lee HS, Lee SH, Chung YS, Yang HJ, Son YJ, Park SB. Usefulness of Fracture Risk Assessment Tool Using Lumbar Bone Mineral Density in Prediction of Osteoporotic Vertebral Fracture. J Korean Neurosurg Soc. 2015 Oct;58(4):346-9. doi: 10.3340/jkns.2015.58.4.346. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26587188; PMCID: PMC4651995.	OUT OF SCOPE
383	Black, D. & Palermo, L. & Woo, C. & Ensrud, K. & Cummings, S. & Hochberg, M. & Fink, H. & Cauley, Jane & Wagman, R.. (2009). Use of fracture history to predict long term risk of specific fracture types: Is any non-vertebral fracture history an adequate predictor?. Bone. 44. 10.1016/j.bone.2009.03.092.	ABSTRACT
384	April, Pierre-Marc & Cabana, Francois & Beaulieu, Marie-Claude & Beaulieu, M. & Roux, Sophie & Boire, Gilles. (2013). THU0381 Up to Half of First Fragility Fractures (FF), and a Third of Recurrent FF, Occur in Patients with Low or Moderate Estimated Frax(R) 10-Year Fracture Risk: Results from the Optimus Initiative. Annals of the Rheumatic Diseases. 72. A294-A294. 10.1136/annrheumdis-2013-eular.909.	ABSTRACT
385	Dytfeld, Joanna & Marcinkowska, Michalina & Ignaszak-Szczepaniak, M. & Gowin, Ewelina & Michalak, Michal & Horst-Sikorska, W.. (2011). Utility of fracture risk calculation by FRAX and Nguyen algorithm for fracture risk assessment and qualification for therapy in Polish women with postmenopausal osteoporosis. Przeglad Menopauzalny. 15. 473-479.	OTHER LANGUAGE
386	Chen XF, Li XL, Zhang H, Liu GJ. Were you identified to be at high fracture risk by FRAX® before your osteoporotic fracture occurred? Clin Rheumatol. 2014 May;33(5):693-8. doi: 10.1007/s10067-014-2533-2. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24577817.	OUT OF SCOPE
387	Which patients with ankle fractures are at risk for recurrent fragility fractures? Results from the optimus initiative	ABSTRACT
388	Cabana, Francois & Peladeau, Mathieu & Carrier, Nathalie & Beaulieu, Marie-Claude & Beaulieu, Michele & Roux, Sophie & Boire, Gilles. (2014). Which Patients with Low-Trauma Ankle Fractures are at Risk for Subsequent Fragility Fractures in the Optimus Cohort?. 1460-1460.	ABSTRACT

389	Hillier TA, Cauley JA, Rizzo JH, Pedula KL, Ensrud KE, Bauer DC, Lui LY, Vesco KK, Black DM, Donaldson MG, Leblanc ES, Cummings SR. WHO absolute fracture risk models (FRAX): do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis? J Bone Miner Res. 2011 Aug;26(8):1774-82. doi: 10.1002/jbmr.372. PMID: 21351144; PMCID: PMC3622725.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
390	Colón-Emeric CS, Lyles KW, Su G, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, Bucci-Rechtweg CM, Haentjens P, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Clinical risk factors for recurrent fracture after hip fracture: a prospective study. Calcif Tissue Int. 2011 May;88(5):425-31. doi: 10.1007/s00223-011-9474-4. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21331567.	OUT OF SCOPE
391	Choi JY, Park SM. Clinical Characteristics of Primary and Secondary Osteoporotic Fractures: Data from Single Referral Center Emergency Department. J Bone Metab. 2019;26(4):263-270. doi:10.11005/jbm.2019.26.4.263	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
392	Ojeda-Bruno S, Naranjo A, Francisco-Hernández F, Erausquin C, Rúa-Figueroa I, Quevedo JC, Rodríguez-Lozano C. Secondary prevention program for osteoporotic fractures and long-term adherence to bisphosphonates. Osteoporos Int. 2011 Jun;22(6):1821-8. doi: 10.1007/s00198-010-1414-z. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20924747.	OUT OF SCOPE
393	Roux S, Cabana F, Carrier N, Beaulieu M, April PM, Beaulieu MC, Boire G. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) underestimates incident and recurrent fractures in consecutive patients with fragility fractures. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jul;99(7):2400-8. doi: 10.1210/jc.2013-4507. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24780062.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
394	Roux S, Cabana F, Carrier N, Beaulieu MC, Boire G. Risk of Subsequent Fragility Fractures Observed After Low-Trauma Ankle Fractures. Calcif Tissue Int. 2018 Jul;103(1):62-70. doi: 10.1007/s00223-018-0393-5. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29356845.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

REMAINING FACTORS NOT CONSIDERED BY LG NICE

N	REFERENCE	MOTIVATION
1	Ahmed LA, Center JR, Bjørnerem A, Bluic D, Joakimsen RM, Jørgensen L, Meyer HE, Nguyen ND, Nguyen TV, Omsland TK, Størmer J, Tell GS, van Geel TA, Eisman JA, Emaus N. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromsø study. J Bone Miner Res. 2013 Oct;28(10):2214-21. doi: 10.1002/jbmr.1952. PMID: 23572401.	WRONG FOLLOW-UP
2	Åivo J, Kurki S, Sumelahti ML, Hänninen K, Ruutiainen J, Soilu-Hänninen M. Risk of osteoporotic fractures in multiple sclerosis patients in southwest Finland. Acta Neurol Scand. 2017 May;135(5):516-521. doi: 10.1111/ane.12623. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334254.	WRONG FOLLOW-UP
3	Bahrs C, Bauer M, Blumenstock G, Eingartner C, Bahrs SD, Tepass A, Weise K, Rolauffs B. The complexity of proximal humeral fractures is age and gender specific. J Orthop Sci. 2013 May;18(3):465-70. doi: 10.1007/s00776-013-0361-x. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23420342.	WRONG FOLLOW-UP
4	Barbulescu A, Vreju FA, Criveanu C, Rosu A, Ciurea P. Osteoporosis in Systemic Lupus Erythematosus - Correlations with Disease Activity and Organ Damage. Curr Health Sci J. 2015 Apr-Jun;41(2):109-114. doi: 10.12865/CHSJ.41.02.04. Epub 2015 Apr 10. PMID: 30364875; PMCID: PMC6201199.	WRONG OUTCOME
5	Bazelier MT, van Staa T, Uitdehaag BM, Cooper C, Leufkens HG, Vestergaard P, Bentzen J, de Vries F. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. J Bone Miner Res. 2011 Sep;26(9):2271-9. doi: 10.1002/jbmr.418. PMID: 21557309; PMCID: PMC3193376.	WRONG FOLLOW-UP
6	Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM, Cooper C, Leufkens HG, Vestergaard P, Herings RM, de Vries F. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. Neurology. 2012 Jun 12;78(24):1967-73. doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e0ff. Epub 2012 May 16. PMID: 22592374; PMCID: PMC3369507.	WRONG FOLLOW-UP
7	Bethel M, Weaver FM, Bailey L, Miskevics S, Svircev JN, Burns SP, Hoenig H, Lyles K, Carbone LD. Risk factors for osteoporotic fractures in persons with spinal cord injuries and disorders. Osteoporos Int. 2016 Oct;27(10):3011-21. doi: 10.1007/s00198-016-3627-2. Epub 2016 May 26. PMID: 27230522.	WRONG FOLLOW-UP
8	Bliuc D, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Risk of subsequent fractures and mortality in elderly women and men with fragility fractures with and without osteoporotic bone density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. J Bone Miner Res. 2015 Apr;30(4):637-46. doi: 10.1002/jbmr.2393. PMID: 25359586.	WRONG FOLLOW-UP

9	Brennan SL, Yan L, Lix LM, Morin SN, Majumdar SR, Leslie WD. Sex- and age-specific associations between income and incident major osteoporotic fractures in Canadian men and women: a population-based analysis. Osteoporos Int. 2015 Jan;26(1):59-65. doi: 10.1007/s00198-014-2914-z. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25278299.	WRONG FOLLOW-UP
10	Bruno AG, Broe KE, Zhang X, Samelson EJ, Meng CA, Manoharan R, D'Agostino J, Cupples LA, Kiel DP, Bouxsein ML. Vertebral size, bone density, and strength in men and women matched for age and areal spine BMD. J Bone Miner Res. 2014 Mar;29(3):562-9. doi: 10.1002/jbmr.2067. PMID: 23955966; PMCID: PMC4149904.	WRONG FOLLOW-UP
11	Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M, Di Munno O, Mosca M. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2016 Jan 19;3(1):e000098. doi: 10.1136/lupus-2015-000098. PMID: 26848397; PMCID: PMC4731833.	WRONG FOLLOW-UP
12	Cauley JA, Cawthon PM, Peters KE, Cummings SR, Ensrud KE, Bauer DC, Taylor BC, Shikany JM, Hoffman AR, Lane NE, Kado DM, Stefanick ML, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Risk Factors for Hip Fracture in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). J Bone Miner Res. 2016 Oct;31(10):1810-1819. doi: 10.1002/jbmr.2836. Epub 2016 Apr 8. PMID: 26988112; PMCID: PMC5240502.	WRONG FOLLOW-UP
13	Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. JAMA. 2007 Jan 24;297(4):387-94. doi: 10.1001/jama.297.4.387. PMID: 17244835.	WRONG FOLLOW-UP
14	Champs APS, Maia GAG, Oliveira FG, de Melo GCN, Soares MMS. Osteoporosis-related fractures after spinal cord injury: a retrospective study from Brazil. Spinal Cord. 2020 Apr;58(4):484-489. doi: 10.1038/s41393-019-0387-9. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31784672.	WRONG FOLLOW-UP
15	Chan MY, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Relationship between body mass index and fracture risk is mediated by bone mineral density. J Bone Miner Res. 2014 Nov;29(11):2327-35. doi: 10.1002/jbmr.2288. PMID: 24862213.	WRONG FOLLOW-UP
16	Chen Z, Kooperberg C, Pettinger MB, Bassford T, Cauley JA, LaCroix AZ, Lewis CE, Kipersztok S, Borne C, Jackson RD. Validity of self-report for fractures among a multiethnic cohort of postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative observational study and clinical trials. Menopause. 2004 May-Jun;11(3):264-74. doi: 10.1097/01.gme.0000094210.15096.fd. PMID: 15167305.	WRONG FOLLOW-UP
17	Chen YY, Cheng PY, Wu SL, Lai CH. Parkinson's disease and risk of hip fracture: an 8-year follow-up study in Taiwan. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jun;18(5):506-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.01.014. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22297125.	WRONG FOLLOW-UP
18	Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. Bone. 2017 Nov;104:29-38. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.024. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28119181; PMCID: PMC5420448.	STUDY DESIGN
19	Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. Multidiscip Respir Med. 2015 Aug 5;10(1):24. doi: 10.1186/s40248-015-0023-2. PMID: 26246895; PMCID: PMC4525744.	WRONG FOLLOW-UP

20	Even Dar R, Mazor Y, Karban A, Ish-Shalom S, Segal E. Risk Factors for Low Bone Density in Inflammatory Bowel Disease: Use of Glucocorticoids, Low Body Mass Index, and Smoking. Dig Dis. 2019;37(4):284-290. doi: 10.1159/000496935. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30799399.	WRONG FOLLOW-UP
21	Dewan N, MacDermid JC, Grewal R, Beattie K. Risk factors predicting subsequent falls and osteoporotic fractures at 4 years after distal radius fracture-a prospective cohort study. Arch Osteoporos. 2018 Mar 20;13(1):32. doi: 10.1007/s11657-018-0445-5. PMID: 29558002.	WRONG FOLLOW-UP
22	Dey M, Bukhari M. Predictors of fracture risk in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2018 Aug;27(9):1547-1551. doi: 10.1177/0961203318768886. Epub 2018 Apr 8. PMID: 29629607.	WRONG FOLLOW-UP
23	Dey M, Bukhari M. Predictors of fragility fracture and low bone mineral density in patients with a history of parental fracture. Osteoporos Sarcopenia. 2019 Mar;5(1):6-10. doi: 10.1016/j.afos.2019.03.001. Epub 2019 Mar 15. PMID: 31008372; PMCID: PMC6452922.	WRONG FOLLOW-UP
24	Di Monaco M, Castiglioni C, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence and burden of vertebral fractures in older men and women with hip fracture: A cross-sectional study. Geriatr Gerontol Int. 2016 Mar;16(3):352-7. doi: 10.1111/ggi.12479. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25809960.	WRONG FOLLOW-UP
25	Ebinger T, Koehler DM, Dolan LA, McDonald K, Shah AS. Obesity Increases Complexity of Distal Radius Fracture in Fall From Standing Height. J Orthop Trauma. 2016 Aug;30(8):450-5. doi: 10.1097/BOT.0000000000000546. PMID: 27206255.	WRONG FOLLOW-UP
26	Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, Falchetti A, Gaudio A, Chiodini I, Gennari L. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. J Diabetes Res. 2020 May 22;2020:7608964. doi: 10.1155/2020/7608964. PMID: 32566682; PMCID: PMC7262667.	STUDY DESIGN
27	Fattal C, Mariano-Goulart D, Thomas E, Rouays-Mabit H, Verollet C, Maimoun L. Osteoporosis in persons with spinal cord injury: the need for a targeted therapeutic education. Arch Phys Med Rehabil. 2011 Jan;92(1):59-67. doi: 10.1016/j.apmr.2010.09.019. PMID: 21187206.	WRONG FOLLOW-UP
28	Filho JC, Pinheiro MM, de Moura Castro CH, Szejnfeld VL. Prevalence and risk factors associated with low-impact fractures in men with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2014;33(10):1389-95. doi: 10.1007/s10067-013-2426-9. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24232459.	WRONG FOLLOW-UP
29	Frotzler A, Krebs J, Göhring A, Hartmann K, Tesini S, Lippuner K. Osteoporosis in the lower extremities in chronic spinal cord injury. Spinal Cord. 2020 Apr;58(4):441-448. doi: 10.1038/s41393-019-0383-0. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732714.	WRONG FOLLOW-UP
30	Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, Spruit MA, Donkers-van Rossum AB, Aarts RP, Wouters EF. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. Bone. 2012 Jun;50(6):1234-9. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.638. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22426499.	OUT OF SCOPE

31	Grazio S, Korsić M, Jajić I. Prevalence of vertebral fractures in an urban population in Croatia aged fifty and older. Wien Klin Wochenschr. 2005 Jan;117(1-2):42-7. doi: 10.1007/s00508-004-0292-9. PMID: 15986590.	WRONG FOLLOW-UP
32	Hamilton EJ, Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Risk and associates of incident hip fracture in type 1 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Dec;134:153-160. doi: 10.1016/j.diabres.2017.10.011. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29054483.	WRONG FOLLOW-UP
33	Hedlund R, Lindgren U. Trauma type, age, and gender as determinants of hip fracture. J Orthop Res. 1987;5(2):242-6. doi: 10.1002/jor.1100050210. PMID: 3572593.	WRONG FOLLOW-UP
34	Hoffmann P, Krisam J, Kasperk C, Gauss A. Prevalence, Risk Factors and Course of Osteoporosis in Patients with Crohn's Disease at a Tertiary Referral Center. J Clin Med. 2019 Dec 10;8(12):2178. doi: 10.3390/jcm8122178. PMID: 31835600; PMCID: PMC6947604.	WRONG FOLLOW-UP
35	Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. Osteoporos Int. 2006;17(7):1065-77. doi: 10.1007/s00198-006-0137-7. Epub 2006 May 4. Erratum in: Osteoporos Int. 2006;17(11):1704. PMID: 16758143.	WRONG FOLLOW-UP
36	Hsiao PC, Chen TJ, Li CY, Chu CM, Su TP, Wang SH, Pan HH, Wang KY. Risk factors and incidence of repeat osteoporotic fractures among the elderly in Taiwan: a population-based cohort study. Medicine (Baltimore). 2015 Feb;94(7):e532. doi: 10.1097/MD.0000000000000532. PMID: 25700317; PMCID: PMC4554188.	WRONG FOLLOW-UP
37	Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Vertebral fracture and other predictors of physical impairment and health care utilization. Arch Intern Med. 1996 Nov 25;156(21):2469-75. PMID: 8944740.	WRONG FOLLOW-UP
38	Ismail AA, Silman AJ, Reeve J, Kaptoge S, O'Neill TW. Rib fractures predict incident limb fractures: results from the European prospective osteoporosis study. Osteoporos Int. 2006 Jan;17(1):41-5. doi: 10.1007/s00198-005-1887-3. Epub 2005 Jun 1. PMID: 15928803.	WRONG FOLLOW-UP
39	Iwamoto Y, Uchida K, Sugino N, Kuroiwa H, Kitamura Y, Udagawa N, Shinohara A, Higashi Y, Taguchi A. Osteoporosis, osteoporotic fractures, and carotid artery calcification detected on panoramic radiographs in Japanese men and women. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 Jun;121(6):673-80. doi: 10.1016/j.oooo.2016.02.006. Epub 2016 Feb 23. PMID: 27055732.	WRONG FOLLOW-UP
40	Jacobs JW, Da Silva JA, Armbrecht G, Bijlsma JW, Verstappen SM. Prediction of vertebral fractures is specific for gender and site of bone mineral density measurement. J Rheumatol. 2010 Jan;37(1):149-54. doi: 10.3899/jrheum.090731. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19918046.	WRONG FOLLOW-UP
41	Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Johansson G, Gutzwiller FS, Mezzi K, Mindeholm L, Bjerregaard BK, Jorgensen L, Larsson K. Osteoporosis and fracture risk associated with inhaled corticosteroid use among Swedish COPD patients: the ARCTIC study. Eur Respir J. 2021 Feb 17;57(2):2000515. doi: 10.1183/13993003.00515-2020. PMID: 32972982.	WRONG FOLLOW-UP
42	Jha RM, Mithal A, Malhotra N, Brown EM. Pilot case-control investigation of risk factors for hip fractures in the urban Indian population. BMC Musculoskelet Disord. 2010 Mar 14;11:49. doi: 10.1186/1471-2474-11-49. PMID: 20226091; PMCID: PMC2845554.	WRONG FOLLOW-UP

43	Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, McCloskey EV. The effect on subsequent fracture risk of age, sex, and prior fracture site by recency of prior fracture. Osteoporos Int. 2021 Feb 4. doi: 10.1007/s00198-020-05803-4. Epub ahead of print. PMID: 33537845.	WRONG FOLLOW-UP
44	Kanterewicz E, Puigoriol E, Rodríguez Cros JR, Peris P. Prevalent vertebral fractures and minor vertebral deformities analyzed by vertebral fracture assessment (VFA) increases the risk of incident fractures in postmenopausal women: the FRODOS study. Osteoporos Int. 2019 Oct;30(10):2141-2149. doi: 10.1007/s00198-019-04962-3. Epub 2019 May 23. Erratum in: Osteoporos Int. 2019 Jul 17;: PMID: 31123788.	WRONG FOLLOW-UP
45	Komatsu A, Ikeda A, Kikuchi A, Minami C, Tan M, Matsushita S. Osteoporosis-Related Fractures in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Tenofovir Disoproxil Fumarate: An Observational Cohort Study. Drug Saf. 2018 Sep;41(9):843-848. doi: 10.1007/s40264-018-0665-z. PMID: 29623648; PMCID: PMC6061259.	OUT OF SCOPE
46	Lambrinoudaki I, Flokatoula M, Armeni E, Pliatsika P, Augoulea A, Antoniou A, Alexandrou A, Creatsa M, Panoulis C, Dendrinos S, Papacharalambous X. Vertebral fracture prevalence among Greek healthy middle-aged postmenopausal women: association with demographics, anthropometric parameters, and bone mineral density. Spine J. 2015 Jan 1;15(1):86-94. doi: 10.1016/j.spinee.2014.07.021. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25106754.	WRONG FOLLOW-UP
47	Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, Conte C, Palermo A, Maurizi AR, Pantano AL, Suraci C, Altomare M, Strollo R, Manfrini S, Pozzilli P, Schwartz AV, Napoli N. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. Bone. 2019 Aug;125:194-199. doi: 10.1016/j.bone.2019.04.017. Epub 2019 May 3. PMID: 31059862.	WRONG FOLLOW-UP
48	Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Manzi S, Spies S, Ramsey-Goldman R. Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2007 Oct;34(10):2018-23. Epub 2007 Sep 1. PMID: 17787041.	WRONG FOLLOW-UP
49	Lee SH, Lee TJ, Cho KJ, Shin SH, Moon KH. Subsequent hip fracture in osteoporotic hip fracture patients. Yonsei Med J. 2012 Sep;53(5):1005-9. doi: 10.3349/ymj.2012.53.5.1005. PMID: 22869485; PMCID: PMC3423834.	WRONG FOLLOW-UP
50	Lee PH, Kok VC, Chou PL, Ku MC, Chen YC, Horng JT. Risk and clinical predictors of osteoporotic fracture in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. PeerJ. 2016 Oct 27;4:e2634. doi: 10.7717/peerj.2634. PMID: 27812429; PMCID: PMC5088616.	WRONG FOLLOW-UP
51	Lee JY, Lim NG, Chung CK, Lee JY, Kim HJ, Park SB. Parkinson's Disease as Risk Factor in Osteoporosis and Osteoporotic Vertebral Fracture : Prevalence Study Using National Inpatient Sample Database in Korea. J Korean Neurosurg Soc. 2019 Jan;62(1):71-82. doi: 10.3340/jkns.2018.0012. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30630295; PMCID: PMC6328797.	OUT OF SCOPE
52	Li L, Xie H, Lu N, Esdaile JM, Aviña-Zubieta JA. Impact of Systemic Lupus Erythematosus on the Risk of Newly Diagnosed Hip Fracture: A General Population-Based Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021 Feb;73(2):259-265. doi: 10.1002/acr.24112. PMID: 31758639.	WRONG FOLLOW-UP

53	Maïmoun L, Ben Bouallègue F, Gelis A, Aouinti S, Mura T, Philibert P, Souberbielle JC, Piketty M, Garnero P, Mariano-Goulart D, Fattal C. Periostin and sclerostin levels in individuals with spinal cord injury and their relationship with bone mass, bone turnover, fracture and osteoporosis status. Bone. 2019 Oct;127:612-619. doi: 10.1016/j.bone.2019.07.019. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31351195.	WRONG FOLLOW-UP
54	Malochet-Guinamand S, Pereira B, Tatar Z, Tournadre A, Moltó A, Dougados M, Soubrier M. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in spondyloarthritis and prevalence of vertebral fractures. BMC Musculoskelet Disord. 2017 Aug 22;18(1):357. doi: 10.1186/s12891-017-1718-7. PMID: 28830392; PMCID: PMC5567922.	WRONG FOLLOW-UP
55	Marciniak C, Gabet J, Lee J, Ma M, Brander K, Wysocki N. Osteoporosis in adults with cerebral palsy: feasibility of DXA screening and risk factors for low bone density. Osteoporos Int. 2016 Apr;27(4):1477-1484. doi: 10.1007/s00198-015-3393-6. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26576540.	WRONG FOLLOW-UP
56	Marwaha RK, Tandon N, Gupta Y, Bhadra K, Narang A, Mani K, Mithal A, Kukreja S. The prevalence of and risk factors for radiographic vertebral fractures in older Indian women and men: Delhi Vertebral Osteoporosis Study (DeVOS). Arch Osteoporos. 2012;7:201-7. doi: 10.1007/s11657-012-0098-8. Epub 2012 Sep 18. PMID: 23225298.	WRONG FOLLOW-UP
57	Mayhew PM, Thomas CD, Clement JG, Loveridge N, Beck TJ, Bonfield W, Burgoyne CJ, Reeve J. Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. Lancet. 2005 Jul 9-15;366(9480):129-35. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66870-5. PMID: 16005335.	WRONG FOLLOW-UP
58	Mok CC, Chan PT, Chan KL, Ma KM. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in Chinese patients with systemic sclerosis: a case-control study. Rheumatology (Oxford). 2013 Feb;52(2):296-303. doi: 10.1093/rheumatology/kes240. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23006511.	WRONG FOLLOW-UP
59	Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. Osteoporos Int. 2003 Jul;14(6):520-4. doi: 10.1007/s00198-003-1405-4. Epub 2003 Apr 25. PMID: 12730754.	WRONG FOLLOW-UP
60	Negredo E, Domingo P, Ferrer E, Estrada V, Curran A, Navarro A, Isernia V, Rosales J, Pérez-Álvarez N, Puig J, Bonjoch A, Echeverría P, Podzamczer D, Clotet B. Peak bone mass in young HIV-infected patients compared with healthy controls. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Feb 1;65(2):207-12. doi: 10.1097/01.qai.0000435598.20104.d6. PMID: 24091689.	WRONG POPULATION
61	Ogdie A, Harter L, Shin D, Baker J, Takeshita J, Choi HK, Love TJ, Gelfand JM. The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population-based study. Ann Rheum Dis. 2017 May;76(5):882-885. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210441. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28093419; PMCID: PMC5384863.	WRONG FOLLOW-UP
62	Ong T, Anand V, Tan W, Quah E, Moran C, Sahota O. Patient characteristics and outcomes of a hip fracture and concomitant fracture compared with hip fracture alone: results from a United Kingdom teaching hospital. Arch Orthop Trauma Surg. 2016 Apr;136(4):463-7. doi: 10.1007/s00402-016-2422-z. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26891849.	WRONG FOLLOW-UP

63	Ørstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Høiseth A, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, McCloskey E, Kvien TK. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. Arch Intern Med. 2004 Feb 23;164(4):420-5. doi: 10.1001/archinte.164.4.420. PMID: 14980993.	WRONG FOLLOW-UP
64	Patel R, Blake GM, Fogelman I. Peripheral and central measurements of bone mineral density are equally strongly associated with clinical risk factors for osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2007 Feb;80(2):89-96. doi: 10.1007/s00223-006-0217-x. Epub 2007 Feb 2. PMID: 17308990.	OUT OF SCOPE
65	Philip SS, Macdermid JC, Nair S, Walton D, Grewal R. What Factors Contribute to Falls-Related Distal Radius Fracture? J Aging Phys Act. 2019 Jun 1;27(3):392-397. doi: 10.1123/japa.2017-0428. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30452300.	OUT OF SCOPE
66	Piga M, Casula L, Sanna S, Perra D, Floris A, Antonelli A, Cauli A, Mathieu A. Population-based analysis of hospitalizations for patients with systemic sclerosis in a West-European region over the period 2001-2012. Rheumatol Int. 2016 Jan;36(1):73-81. doi: 10.1007/s00296-015-3330-1. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26211000.	WRONG FOLLOW-UP
67	Poiana C, Carsote M, Radoi V, Mihai A, Capatina C. Prevalent osteoporotic fractures in 622 obese and non- obese menopausal women. J Med Life. 2015 Oct-Dec;8(4):462-6. PMID: 26664471; PMCID: PMC4656953.	WRONG FOLLOW-UP
68	Poiana C, Capatina C. OSTEOPOROSIS AND FRACTURE RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. Acta Endocrinol (Buchar). 2019;15(2):231-236. doi:10.4183/aeb.2019.231	OUT OF SCOPE
69	Riggs BL, Melton LJ 3rd, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Oberg AL, Rouleau PA, McCollough CH, Khosla S, Bouxsein ML. Population-based analysis of the relationship of whole bone strength indices and fall-related loads to age- and sex-specific patterns of hip and wrist fractures. J Bone Miner Res. 2006 Feb;21(2):315-23. doi: 10.1359/JBMR.051022. Epub 2005 Oct 31. PMID: 16418788.	OUT OF SCOPE
70	Robinson CM, Royds M, Abraham A, McQueen MM, Court-Brown CM, Christie J. Refractures in patients at least forty-five years old. a prospective analysis of twenty-two thousand and sixty patients. J Bone Joint Surg Am. 2002 Sep;84(9):1528-33. doi: 10.2106/00004623-200209000-00004. PMID: 12208908.	WRONG FOLLOW-UP
71	Rosengren BE, Björk J, Cooper C, Abrahamsen B. Recent hip fracture trends in Sweden and Denmark with age-period-cohort effects. Osteoporos Int. 2017 Jan;28(1):139-149. doi: 10.1007/s00198-016-3768-3. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27647528; PMCID: PMC5206266.	WRONG FOLLOW-UP
72	Saita Y, Ishijima M, Mogami A, Kubota M, Baba T, Kaketa T, Nagao M, Sakamoto Y, Sakai K, Homma Y, Kato R, Nagura N, Miyagawa K, Wada T, Liu L, Matsuoka J, Obayashi O, Shitoto K, Nozawa M, Kajihara H, Gen H, Kaneko K. The incidence of and risk factors for developing atypical femoral fractures in Japan. J Bone Miner Metab. 2015 May;33(3):311-8. doi: 10.1007/s00774-014-0591-9. Epub 2014 May 23. PMID: 24852205.	WRONG FOLLOW-UP

73	Sakai T, Honzawa S, Kaga M, Iwasaki Y, Masuyama T. Osteoporosis pathology in people with severe motor and intellectual disability. Brain Dev. 2020 Mar;42(3):256-263. doi: 10.1016/j.braindev.2019.12.010. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31982226.	WRONG OUTCOME
74	Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Muñoz-Ortego J, Mojal S, Carbonell-Abelló J. Prevalence and predictors of low bone density and fragility fractures in women with systemic lupus erythematosus in a Mediterranean region. Rheumatol Int. 2015 Mar;35(3):509-15. doi: 10.1007/s00296-014-3087-y. Epub 2014 Jul 17. Erratum in: Rheumatol Int. 2015 Mar;35(3):517-8. PMID: 25030324.	OUT OF SCOPE
75	Salman-Monte TC, Sanchez-Piedra C, Fernandez Castro M, Andreu JL, Martinez Taboada V, Olivé A, Rosas J, Menor R, Rodríguez B, Garcia Aparicio A, Lopez Longo FJ, Manrique-Arija S, Garcia Vadillo JA, Gil Barato S, López-González R, Galisteo C, Gonzalez Martin J, Ruiz Lucea E, Erausquin C, Melchor S, Moreira B, Raya E, Pego-Reigosa JM, Cid N, Júdez E, Moriano C, Narváez FJ, Corominas H, Garcia Magallon B, Guillen Astete C, Castellvi I, Bohórquez C, Loricera J, Belzunegui J, Illera Ó, Torrente-Segarra V. Prevalence and factors associated with osteoporosis and fragility fractures in patients with primary Sjögren syndrome. Rheumatol Int. 2020 Aug;40(8):1259-1265. doi: 10.1007/s00296-020-04615-3. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32533289.	WRONG FOLLOW-UP
76	Singh A, Adams AL, Burchette R, Dell RM, Funahashi TT, Navarro RA. The effect of osteoporosis management on proximal humeral fracture. J Shoulder Elbow Surg. 2015 Feb;24(2):191-8. doi: 10.1016/j.jse.2014.07.005. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240809.	WRONG FOLLOW-UP
77	Sleeman I, Che ZC, Counsell C. Risk of fracture amongst patients with Parkinson's disease and other forms of parkinsonism. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Aug;29:60-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.026. Epub 2016 May 26. PMID: 27287242.	WRONG FOLLOW-UP
78	Smeltzer SC, Zimmerman V, Capriotti T. Osteoporosis risk and low bone mineral density in women with physical disabilities. Arch Phys Med Rehabil. 2005 Mar;86(3):582-6. doi: 10.1016/j.apmr.2004.09.002. PMID: 15759248.	OUT OF SCOPE
79	Söreskog E, Ström O, Spångéus A, Åkesson KE, Borgström F, Banefelt J, Toth E, Libanati C, Charokopou M. Risk of major osteoporotic fracture after first, second and third fracture in Swedish women aged 50 years and older. Bone. 2020 May;134:115286. doi: 10.1016/j.bone.2020.115286. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32070789.	WRONG FOLLOW-UP
80	Tian FM, Sun XX, Liu JY, Liu ZK, Liang CY, Zhang L. Unparallel gender-specific changes in the incidence of hip fractures in Tangshan, China. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):18. doi: 10.1007/s11657-017-0313-8. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28190173.	WRONG FOLLOW-UP
81	Tong JJ, Xu SQ, Zong HX, Pan MJ, Teng YZ, Xu JH. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2020 Feb;39(2):357-364. doi: 10.1007/s10067-019-04787-9. Epub 2019 Nov 5. Erratum in: Clin Rheumatol. 2020 Jun;39(6):2023. PMID: 31691041.	WRONG FOLLOW-UP
82	Trevisan C, Gallinari G, Klumpp R, Menon A, Compagnoni R. Year to year comparison of 2000-2015 in hip fracture management: same survival rate despite older and more fragile patients. Aging Clin Exp Res. 2019 Aug;31(8):1097-1103. doi: 10.1007/s40520-018-1047-1. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30276632.	WRONG FOLLOW-UP

83	Tsai MS, Lin CL, Tu YK, Lee PH, Kao CH. Risks and predictors of osteoporosis in patients with inflammatory bowel diseases in an Asian population: a nationwide population-based cohort study. Int J Clin Pract. 2015 Feb;69(2):235-41. doi: 10.1111/ijcp.12526. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25472555.	WRONG FOLLOW-UP
84	Tuppurainen M, Honkanen R, Kröger H, Saarikoski S, Alhava E. Osteoporosis risk factors, gynaecological history and fractures in perimenopausal women--the results of the baseline postal enquiry of the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. Maturitas. 1993 Sep;17(2):89-100. doi: 10.1016/0378-5122(93)90004-2. PMID: 8231907.	OUT OF SCOPE
85	Tzeng HE, Muo CH, Chen HT, Hwang WL, Hsu HC, Tsai CH. Tamoxifen use reduces the risk of osteoporotic fractures in women with breast cancer in Asia: a nationwide population-based cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 2015 May 20;16:123. doi: 10.1186/s12891-015-0580-8. PMID: 25989902; PMCID: PMC4438570.	WRONG FOLLOW-UP
86	van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women. Bone. 2002 Oct;31(4):508-14. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00848-7. PMID: 12398948.	WRONG FOLLOW-UP
87	Viégas M, Costa C, Lopes A, Griz L, Medeiro MA, Bandeira F. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. J Diabetes Complications. 2011 Jul-Aug;25(4):216-21. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2011.02.004. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21458300.	WRONG FOLLOW-UP
88	Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). J Bone Miner Res. 2017 Mar;32(3):449-460. doi: 10.1002/jbmr.3002. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27664946.	WRONG FOLLOW-UP
89	Wallander M, Axelsson KF, Lundh D, Lorentzon M. Patients with prostate cancer and androgen deprivation therapy have increased risk of fractures-a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):115-125. doi: 10.1007/s00198-018-4722-3. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30324413; PMCID: PMC6331736.	WRONG FOLLOW-UP
90	Woltman K, den Hoed PT. Osteoporosis in patients with a low-energy fracture: 3 years of screening in an osteoporosis outpatient clinic. J Trauma. 2010 Jul;69(1):169-73. doi: 10.1097/TA.0b013e3181ca081f. PMID: 20375916.	WRONG FOLLOW-UP
91	Wuermser LA, Achenbach SJ, Amin S, Khosla S, Melton LJ 3rd. What accounts for rib fractures in older adults? J Osteoporos. 2011;2011:457591. doi: 10.4061/2011/457591. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22028986; PMCID: PMC3199083.	WRONG FOLLOW-UP
92	Yang S, Leslie WD, Yan L, Walld R, Roos LL, Morin SN, Majumdar SR, Lix LM. Objectively Verified Parental Hip Fracture Is an Independent Risk Factor for Fracture: a Linkage Analysis of 478,792 Parents and 261,705 Offspring. J Bone Miner Res. 2016 Sep;31(9):1753-9. doi: 10.1002/jbmr.2849. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27061748.	WRONG FOLLOW-UP

93	Zenke Y, Ikeda S, Fukuda F, Tanaka M, Tanaka H, Hirano F, Sakai A. Study of Atypical Femoral Fracture Cases Coupled in a Multicenter Study. J UOEH. 2016 Sep;38(3):207-14. doi: 10.7888/juoeh.38.207. PMID: 27627968.	OUT OF SCOPE
94	Zhumkhawala AA, Gleason JM, Cheetham TC, Niu F, Loo RK, Dell RM, Jacobsen SJ, Chien GW. Osteoporosis management program decreases incidence of hip fracture in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. Urology. 2013 May;81(5):1010-5. doi: 10.1016/j.urology.2012.11.066. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23490521.	WRONG FOLLOW-UP
95	Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. The impact of nonhip nonvertebral fractures in elderly women and men. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Feb;99(2):415-23. doi: 10.1210/jc.2013-3461. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24276466.	WRONG FOLLOW-UP
96	Cornefjord M, Alemany M, Olerud C. Posterior fixation of subaxial cervical spine fractures in patients with ankylosing spondylitis. Eur Spine J. 2005 May;14(4):401-8. doi: 10.1007/s00586-004-0733-1. Epub 2004 May 18. PMID: 15148595; PMCID: PMC3489201.	OUT OF SCOPE
97	Dhibar DP, Gogate Y, Aggarwal S, Garg S, Bhansali A, Bhadada SK. Predictors and Outcome of Fragility Hip Fracture: A Prospective Study from North India. Indian J Endocrinol Metab. 2019 May-Jun;23(3):282-288. doi: 10.4103/ijem.IJEM_648_18. PMID: 31641628; PMCID: PMC6683687.	OUT OF SCOPE
98	Diamantopoulos AP, Rohde G, Johnsrud I, Skoie IM, Hochberg M, Haugeberg G. The epidemiology of low- and high-energy distal radius fracture in middle-aged and elderly men and women in Southern Norway. PLoS One. 2012;7(8):e43367. doi: 10.1371/journal.pone.0043367. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22937040; PMCID: PMC3427334.	WRONG OUTCOME
99	Edwards BJ, Iris M, Ferkel E, Feinglass J. Postmenopausal women with minimal trauma fractures are unapprised of the existence of low bone mass or osteoporosis. Maturitas. 2006 Feb 20;53(3):260-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.05.008. Epub 2005 Jul 21. PMID: 16039809.	WRONG OUTCOME
100	Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. Clin Orthop Relat Res. 2007 Aug;461:226-30. doi: 10.1097/BLO.0b013e3180534269. PMID: 17415014.	WRONG OUTCOME
101	Farouk O, Mahran DG, Said HG, Alaa MM, Eisa A, Imam H, Said GZ. Osteoporosis among hospitalized patients with proximal femoral fractures in Assiut University Trauma Unit, Egypt. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):12. doi: 10.1007/s11657-017-0308-5. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28120256.	WRONG OUTCOME
102	Fjalestad, Tore, Jan A. Falch, and Knut Strømsøe. "Proximal humeral fractures and relation to osteoporosis: a cohort study of 49 hospitalized patients with 50 fractures." European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology 19.7 (2009): 461-466.	WRONG OUTCOME
103	Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, Muxi A, Portell E, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Risk factors for the development of osteoporosis after spinal cord injury. A 12-month follow-up study. Osteoporos Int. 2015 Sep;26(9):2273-80. doi: 10.1007/s00198-015-3150-x. Epub 2015 May 5. PMID: 25939310.	WRONG OUTCOME

104	Hsieh E, Fraenkel L, Bradley EH, Xia W, Insogna KL, Cui Q, Li K, Li T. Osteoporosis knowledge, self-efficacy, and health beliefs among Chinese individuals with HIV. Arch Osteoporos. 2014;9(1):201. doi: 10.1007/s11657-014-0201-4. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25487753; PMCID: PMC4269230.	WRONG OUTCOME
105	Katrancioglu O, Akkas Y, Arslan S, Sahin E. Spontaneous rib fractures. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2015 Jul;23(6):701-3. doi: 10.1177/0218492315586485. Epub 2015 May 8. PMID: 25957093.	WRONG OUTCOME
106	The social gradient of fractures at any skeletal site in men and women: data from the Geelong Osteoporosis Study Fracture Grid. S. L. Brennan & K. L. Holloway & L. J. Williams & M. A. Kotowicz & G. Bucki-Smith & D. J. Moloney & A. G. Dobbins & E. N. Timney & J. A. Pasco. Osteoporos Int (2015) 26:1351–1359 DOI 10.1007/s00198-014-3004-y	WRONG EXPOSURE
107	Osteoporosis in Men and Women: A Story About Bone Mineral Density Thresholds and Hip Fracture Risk. CHRIS E.D.H. DE LAET, MARJOLEIN VAN DER KLIFT, ALBERT HOFMAN ,and HUIBERT A.P. POLS JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH Volume 17, Number 12, 2002	WRONG OUTCOME
108	Osteoporosis Prevalence and Levels of Treatment in Primary Care: The Australian BoneCare Study. John Eisman, Sharon Clapham, and Linda Kehoe. JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH Volume 19, Number 12, 2004	WRONG POPULATION
109	Patients with femoral or distal forearm fracture in Germany: a prospective observational study on health care situation and outcome. Heinz G Endres, Burkhard Dasch, Margitta Lungenhausen, Christoph Maier, Rüdiger Smektala, Hans J Trampisch and Ludger Pientka. BMC Public Health 2006, 6:87 doi:10.1186/1471-2458-6-87	WRONG POPULATION
110	Self-reported low-energy fractures and associated risk factors in people with diabetes: A national population-based study. Sofia Furtado, Ana Rodrigues, Sara Dias, Jaime C. Branco, Helena Canhao. Diabetes research and clinical practice 147 (2019) 93 – 101	WRONG POPULATION
111	Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. Saverio Gnudi Æ Emanuela Sitta Æ Lucia Lisi. J Bone Miner Metab (2009) 27:479–484 DOI 10.1007/s00774-009-0056-8	WRONG FOLLOW-UP
112	The assessment of vertebral fractures in elderly women with recent hip fractures: the BREAK Study. S. Gonnelli & C. Caffarelli & S. Maggi & S. Rossi & P. Siviero & G. Gandolini & C. Cisari & M. Rossini & G. Iolascon & G. Letizia Mauro & G. Crepaldi & R. Nuti & BREAK Study Group. Osteoporos Int (2013) 24:1151–1159 DOI 10.1007/s00198-012-2119-2	WRONG OUTCOME
113	Vertebral fractures are increased in rheumatoid arthritis despite recent therapeutic advances: a case-control study. N. Guañabens1 & J. M. Olmos2 & J. L. Hernández2 & D. Cerdà3 & C. Hidalgo Calleja4 & J. A. Martinez López5 & L. Arboleya6 & F. J. Aguilar del Rey7 & S. Martinez Pardo8 & I. Ros Vilamajó9 & X. Suris Armangué10 & D. Grados11 & C. Beltrán Audera12 & E. Suero-Rosario13 & I. Gómez	WRONG FOLLOW-UP

	Gracia14 & A. Salmoral Chamizo14 & I. Martín-Esteve13 & H. Florez1 & A. Naranjo15 & S. Castañeda16 & S. Ojeda Bruno15 & S. García Carazo17 & A. García Vadillo16 & L. López Vives18 & À. Martínez-Ferrer19 & H. Borrell Paños18 & P. Aguado Acín17 & R. Castellanos-Moreira1 & C. Tebé20 & C. Gómez-Vaquero21 & for the OsteoResSer Working Group of the Spanish Society of Rheumatology. Osteoporosis International https://doi.org/10.1007/s00198-021-05824-7	
114	The incidence of hip fracture and mortality rate after hip fracture in Korea: A nationwide population-based cohort study. Sangmo Hong, Kyungdo Han. Osteoporosis and Sarcopenia (2019): 38-43	WRONG OUTCOME
115	Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. Yi-Hsiang Hsu, Scott A Venners, Henry A Terwedow, Yan Feng, Tianhua Niu, Zhiping Li, Nan Laird, Joseph D Brain, Steve R Cummings, Mary L Bouxsein, Cliff J Rosen, and Xiping Xu. Am J Clin Nutr 2006; 83:146 –54.	WRONG OUTCOME
116	Prevalent fragility fractures as risk factor for skeletal muscle function deficit and dysmobility syndrome in post-menopausal women. Giovanni Iolascon • Antimo Moretti • Maria Teresa Giamattei • Silvia Migliaccio • Francesca Gimigliano. Aging Clin Exp Res (2015) 27 (Suppl 1):S11–S16 DOI 10.1007/s40520-015-0417-1	WRONG OUTCOME
117	Prevalence of Vertebral Deformity and its Associations with Physical Impairment among Japanese Women: The Hizen-Oshima Study. H. Jinbayashi, K. Aoyagi, P. D. Ross, M. Ito, H. Shindo and T. Takemoto. Osteoporos Int (2002) 13:723–730	WRONG OUTCOME
118	Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. Seo Young Kim, Sebastian Schneeweiss, Jun Liu, Gregory W Daniel, Chun-Lan Chang, Katie Garneau, Daniel H Solomon. Kim et al. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:R154	WRONG FOLLOW-UP
119	OSTEOPOROSIS AND LOW BONE MASS IN PREMENOPAUSAL AND PERIMENOPAUSAL WOMEN. Carolina A. Moreira Kulak, Debra H. Schussheim, Donald J. McMahon, Etah Kurland, Shonni J. Silverberg, Ethel S. Siris, John P. Bilezikian, and Elizabeth Shane, ENDOCRINE PRACTICE Vol. 6 No. 4 July/August 2000	WRONG FOLLOW-UP
120	Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fractures in elderly Chinese men and women: results of Mr. OS (Hong Kong) and Ms. OS (Hong Kong) studies. A. W. L. Kwok & J-S. Gong & Y-X. J. Wang & J. C. S. Leung & T. Kwok & J. F. Griffith & P. C. Leung. Osteoporos Int (2013) 24:877–885 DOI 10.1007/s00198-012-2040-8	WRONG OUTCOME
121	The tamoxifen paradox—influence of adjuvant tamoxifen on fracture risk in pre- and postmenopausal women with breast cancer. I. Kyvernitakis & K. Kostev & P. Hadji. Osteoporosis International (2018) 29:2557–2564 https://doi.org/10.1007/s00198-018-4642-2	WRONG POPULATION
122	Repeat Low-Trauma Fractures Occur Frequently Among Men and Women Who Have Osteopenic BMD. Lisa Langsetmo, David Goltzman, Christopher S. Kovaca, Jonathan D. Adachi, David A. Hanley4, Nancy Kreiger, Robert Josse, Alexandra Papaioannou, Wojciech P.	WRONG FOLLOW-UP

	Olszynski, Sophie A. Jamal, and the CaMos Research Group. J Bone Miner Res. 2009 September ; 24(9): 1515–1522. doi:10.1359/jbmr.090319.	
123	Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. MG Lazo, P Shirazi, M Sam, A Giobbie-Hurder, MJ Blacconiere4 and M Muppidi. Spinal Cord (2001) 39, 208 ± 214	WRONG FOLLOW-UP
124	Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Gudrun Leidig-Bruckner, Sonja Grobholz, Thomas Bruckner, Christa Scheidt-Nave, Peter Nawroth and Jochen G Schneider.Leidig- Bruckner et al. BMC Endocrine Disorders 2014, 14:33	WRONG OUTCOME
125	Osteoporotic fracture trends in a population of US managed care enrollees from 2007 to 2017. E.M. Lewiecki & B. Chastek & K. Sundquist & S.A. Williams & R.J. Weiss & Y. Wang & L.A. Fitzpatrick & J.R. Curtis. Osteoporosis International (2020) 31:1299–1304	WRONG FOLLOW-UP
126	Re-fracture and correlated risk factors in patients with osteoporotic vertebral fractures. Xinling Ma, Haiou Xia, Jinhua Wang, Xiaoxiao Zhu, Fangyan Huang, Liuxue Lu, Lanyan He. Journal of Bone and Mineral Metabolism (2019) 37:722–728	WRONG FOLLOW-UP
127	Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. Maryam Mobini, Zahra Kashi, Asieh Ghobadifar. Caspian J Intern Med 2012; 3(3): 447-450	WRONG POPULATION
128	SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D LEVEL AND INCIDENT TYPE 2 DIABETES IN OLDER MEN, THE OSTEOPOROTIC FRACTURES IN MEN STUDY (MROS) Nicola Napoli1, Anne L. Schafe,, Li-Yung Lui, Jane A. Cauley, Elsa S. Strotmeyer, Erin S. Le Blanc, Andrew R. Hoffman, Christine G. Lee, Dennis M. Black, and Ann V. Schwartz Bone. 2016 September ; 90: 181–184. doi:10.1016/j.bone.2016.07.001.	WRONG FOLLOW-UP
129	OSTEOPOROSIS AMONG ITALIAN WOMEN AT RISK: THE OSTEOLAB STUDY M. Noale, S. Maggi,, g. Crepaldi The Journal of Nutrition, Health & Aging	WRONG OUTCOME
130	Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. R. Nuti & P. Siviero & S. Maggi & G. Guglielmi & C. Caffarelli & G. Crepaldi & S. Gonnelli Osteoporos Int (2009) 20:989–998 DOI 10.1007/s00198-008-0770-4	WRONG POPULATION
131	Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. A. Papaioannou, W. Parkinson, N. Ferko L. Probyn, G. Ioannidis, E. Jurriaans, G. Cox, R.J. Cook, D. Kumbhare, J.D. Adachi. Osteoporos Int (2003) 14: 913–917	WRONG POPULATION
132	Osteoporotic hip fractures in Black South Africans: a regional study.F. Paruk & G. Matthews & B. Cassim. Archives of Osteoporosis (2017) 12: 107	WRONG FOLLOW-UP

133	Self-Report of One-Year Fracture Incidence and Osteoporosis Prevalence in a Community Cohort of Canadians with Spinal Cord Injury. Chelsea A. Pelletier, Frédéric S. Dumont, Jean Leblond, Luc Noreau, Lora Giangregorio, and B. Catharine Craven, Top Spinal Cord Inj Rehabil 2014;20(4):302–309	WRONG POPULATION
134	Updated incidence and costs of hip fractures in elderly Italian population. Prisco Piscitelli, Cosimo Neglia, Maurizio Feola, Emanuele Rizzo, Alberto Argentiero, Mario Ascolese, Matteo Rivezzi, Cecilia Rao, Alessandro Miani, Alessandro Distante,Susanna Esposito, Giovanni Iolascon, Umberto Tarantino.Aging Clinical and Experimental Research (2020) 32:2587–2593	OUT OF SCOPE
135	Patterns and Predictors of Frailty Transitions in Older Men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. Lauren R. Pollack, Stephanie L. Harrison, Peggy M. Cawthon, Kristine Ensrud, Nancy E. Lane, Elizabeth Barrett-Connor, and ThuyTien Dam, J Am Geriatr Soc. 2017 November ; 65(11): 2473–2479. doi:10.1111/jgs.15003.	WRONG FOLLOW-UP
136	The Association Between Fracture Site and Obesity in Men: A Population-Based Cohort Study. Melissa O Premaor, Juliet E Compston, Francesc Fina Avilés, Aina Pagès-Castellà, Xavier Nogués, Adolfo Díez-Pérez, and Daniel Prieto-Alhambra. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 28, No. 8, August 2013, pp 1771–1777 DOI: 10.1002/jbmr.1878	WRONG FOLLOW-UP
137	Rates of Non-vertebral Osteoporotic Fractures in Rheumatoid Arthritis and Postfracture Osteoporosis Care in a Period of Evolving Clinical Practice Guidelines. Jean-Pascal Roussy • Louis Bessette • Sasha Bernatsky • Elham Rahme • Jean Lachaine. Calcif Tissue Int (2014) 95:8–18	WRONG FOLLOW-UP
138	The Association between Fast Increase in Bone Turnover During the Menopause Transition and Subsequent Fracture. Albert Shieh, Gail A. Greendale, Jane A. Cauley, and Arun S. Karlamangla. J Clin Endocrinol Metab, April 2020, 105(4):e1440–e1448	WRONG POPULATION
139	The Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience (DANCE) study: 2-year nonvertebral fragility fracture results. S. Silverman & P. Miller & A. Sebba & M. Weitz & X. Wan & J. Alam & D. Masica & K. A. Taylor & V. A. Ruff & K. Krohn. Osteoporos Int (2013) 24:2309–2317	WRONG POPULATION
140	Patterns of Age- and Sex-Related Variations in Bone Mineral Density of Lumbar Spine and Total Femur: A Retrospective Diagnostic Laboratory-Based Study. Manmohan Singh, Sanjay Arora, Amanpreet Kaur, Sukanya Ghildiyal, Rohit Kumar 2018 Journal of Mid-life Health	WRONG OUTCOME
141	Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. Michael Steinbuch, Thomas E. Youket, Stanley Cohen.Osteoporos Int (2004) 15: 323–328	WRONG POPULATION
142	The course of the acute vertebral body fragility fracture: its effect on pain, disability and quality of life during 12 months. Nobuyuki Suzuki, Osamu Ogikubo, Tommy Hansson. Eur Spine J (2008) 17:1380–1390	WRONG OUTCOME

143	Osteoporotic fractures may impair life as much as the complications of diabetes. Zoltán Vokó, Katalin Gáspár, András Inotai, Csaba Horváth, Katalin Bors, Gábor Speer, Zoltán Kaló. J Eval Clin Pract. 2017;23:1375–1380.	OUT OF SCOPE
144	Sex- and age-specific incidence of non-traumatic fractures in selected industrialized countries. S. W. Wade, C. Strader, L. A. Fitzpatrick, Mary S. Anthony. Arch Osteoporos (2012) 7:219–227	STUDY DESIGN
145	Osteoporotic fractures in patients with systemic lupus erythematosus and end stage renal disease. B Le, JL Waller, R Radhakrishnan, SJ Oh, MF Kheda, NS Nahman and L Carbone. Lupus (2018) 27, 17–24	WRONG FOLLOW-UP
146	Racial differences in skeletal fragility but not osteoarthritis among women and men with cerebral palsy. Daniel G. Whitney. Bone report 11 (2019)	WRONG OUTCOME
147	PERCENT BODY FAT, FRACTURES AND RISK OF OSTEOPOROSIS IN WOMEN. G. WYSHAK. The Journal of Nutrition, Health & Aging© Volume 14, Number 6, 2010	WRONG OUTCOME
148	Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. C-S Yee, N Crabtree, J Skan, N Amft, S Bowman, D Situnayake, C GordonAnn Rheum Dis 2005;64:111–113. doi: 10.1136/ard.2003.018127	WRONG FOLLOW-UP
149	Osteoporosis Prevalence and Characteristics of Treated and Untreated Nursing Home Residents With Osteoporosis. Barbara J. Zarowitz, Lung-I Cheng, Carrie Allen, Terrence O'Shea, Bradley Stolshek. JAMDA 16 (2015) 341. 348	WRONG OUTCOME
150	Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. SUZAN ABOU-RAYA, MADIHAH HELMII, ANNA ABOU-RAYA. Age and Ageing 2009; 38: 675–680	WRONG OUTCOME
151	Osteoporotic fractures of proximal femur: clinical and epidemiological features in a population of the city of São Paulo. Ana Claudia Ramalho • Marise Lazaretti-Castro • Omar Hauache • José Gilberto Vieira • Edmilson Takata • Francisco Cafalli • Fernando Tavares. Sao Paulo Med J/Rev Paul Med 2001; 119(2):48-53.	WRONG EXPOSURE
152	Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Sumit R. Majumdar, Cristina Villa-Roel, Kristin J. Lyons, Brian H. Rowe. Respiratory Medicine (2010) 104, 260e266	WRONG POPULATION
153	Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, Buchon D, Debiais F, Guggenbuhl P, Laroche M, Legrand E, Lespessailles E, Marcelli C, Weryha G, Thomas T; Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Joint Bone Spine. 2014 Dec;81(6):493-501. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.001. PMID: 25455041.	STUDY DESIGN
154	Chang PY, Feldman D, Stefanick ML, McDonnell DP, Thompson BM, McDonald JG, Lee JS. 27-Hydroxycholesterol, an Endogenous SERM, and Risk of Fracture in Postmenopausal Women: A Nested Case-Cohort Study in the Women's Health Initiative. J Bone Miner Res. 2019 Jan;34(1):59-66. doi: 10.1002/jbmr.3576. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30138538; PMCID: PMC6478389.	OUT OF SCOPE

155	Wang CY, Nguyen ND, Morrison NA, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Beta3-adrenergic receptor gene, body mass index, bone mineral density and fracture risk in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). BMC Med Genet. 2006 Jul 5;7:57. doi: 10.1186/1471-2350-7-57. PMID: 16820065; PMCID: PMC1559683.	OUT OF SCOPE
156	Green BN, Johnson CD, Haldeman S, Griffith E, Clay MB, Kane EJ, Castellote JM, Rajasekaran S, Smuck M, Hurwitz EL, Randhawa K, Yu H, Nordin M. A scoping review of biopsychosocial risk factors and co-morbidities for common spinal disorders. PLoS One. 2018 Jun 1;13(6):e0197987. doi: 10.1371/journal.pone.0197987. PMID: 29856783; PMCID: PMC5983449.	OUT OF SCOPE
157	Mariotti V, Page DB, Davydov O, Hans D, Hudis CA, Patil S, Kunte S, Girotra M, Farooki A, Fornier MN. Assessing fracture risk in early stage breast cancer patients treated with aromatase-inhibitors: An enhanced screening approach incorporating trabecular bone score. J Bone Oncol. 2016 Oct 18;7:32-37. doi: 10.1016/j.jbo.2016.10.004. PMID: 28626628; PMCID: PMC5469247.	OUT OF SCOPE
158	McCloskey E. Assessing fracture risk in patients with osteoporosis. Practitioner. 2013 Oct;257(1765):19-21, 2-3. PMID: 24367877.	NOT FOUND
159	Dobson R, Leddy SG, Gangadharan S, et alAssessing fracture risk in people with MS: a service development study comparing three fracture risk scoring systemsBMJ Open 2013;3:e002508. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002508	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
160	Trémollieres F. Assessment and hormonal management of osteoporosis. Climacteric. 2019 Apr;22(2):122-126. doi: 10.1080/13697137.2018.1555582. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30624083.	STUDY DESIGN
161	Grossmann M, Ramchand SK, Milat F, Vincent A, Lim E, Kotowicz MA, Hicks J, Teede HJ. Assessment and management of bone health in women with oestrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy: position statement summary. Med J Aust. 2019 Sep;211(5):224-229. doi: 10.5694/mja2.50280. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31318068.	STUDY DESIGN
162	Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int. 1994 Nov;4(6):368-81. doi: 10.1007/BF01622200. PMID: 7696835.	STUDY DESIGN
163	Tan BK, Price RI, Briffa NK, Dhaliwal SS, Day RE, Singer KP. Assessment of osteoporotic fracture risk in community settings: a study of post-menopausal women in Australia. Health Soc Care Community. 2008 Dec;16(6):621-8. doi: 10.1111/j.1365-2524.2008.00786.x. Epub 2008 Apr 3. PMID: 18393967.	OUT OF SCOPE
164	Pal C, Mani S, Pal AK, Ramuni K, Hassan HC. Assessment of risk factors and occurrence of osteoporotic fractures among low impact trauma clients in West Bengal, India. Enferm Clin. 2020 Jun;30 Suppl 5:6-11. English, Spanish. doi: 10.1016/j.enfcli.2019.11.015. PMID: 32713585.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

165	Guo Y, Wang Y, Chen F, Wang J, Wang D. Assessment of Risk Factors for Fractures in Patients with Type 2 Diabetes over 60 Years Old: A Cross-Sectional Study from Northeast China. J Diabetes Res. 2020 Jan 27;2020:1508258. doi: 10.1155/2020/1508258. PMID: 32083133; PMCID: PMC7007937.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
166	Nahas EA, Kawakami MS, Nahas-Neto J, Buttros Dde A, Cangussu L, Rodrigues AB. Assessment of risk factors for low bone mineral density in Brazilian postmenopausal women. Climacteric. 2011 Apr;14(2):220-7. doi: 10.3109/13697137.2010.490969. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20642330.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
167	Skripnikova, I.A., Myagkova, M.A., Shalnova, S.A., Vygodin, V., Redko, A., Viktorova, I.A., Prishchepa, N.N., Yakushin, S., & Drapkina, O. (2020). Assessment of the absolute risk of fractures among urban and rural populations in 4 regions of the Russian Federation. Profilakticheskaya meditsina, 23, 33.	OTHER LANGUAGE
168	Wang Y, Ding H, Wang X, Wei Z, Feng S. Associated Factors for Osteoporosis and Fracture in Chinese Elderly. Med Sci Monit. 2019;25:5580-5588. Published 2019 Jul 27. doi:10.12659/MSM.914182	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
169	Rufus-Membere P, Holloway-Kew KL, Diez-Perez A, Kotowicz MA, Pasco JA. Associations Between Bone Impact Microindentation and Clinical Risk Factors for Fracture. Endocrinology. 2019 Sep 1;160(9):2143-2150. doi: 10.1210/en.2019-00415. PMID: 31310275.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
170	Kim J, Lee S, Kim SS, Lee JP, Kim JS, Jung JG, Yoon SJ, Kim KP, Park CK, Kim YH. Association between body mass index and fragility fracture in postmenopausal women: a cross-sectional study using Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2009 (KNHANES IV). BMC Womens Health. 2021 Feb 9;21(1):60. doi: 10.1186/s12905-021-01209-4. PMID: 33563259; PMCID: PMC7871625.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
171	Kim SH, Yi SW, Yi JJ, Kim YM, Won YJ. Association Between Body Mass Index and the Risk of Hip Fracture by Sex and Age: A Prospective Cohort Study. J Bone Miner Res. 2018 Sep;33(9):1603-1611. doi: 10.1002/jbmr.3464. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29750839.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
172	Chapurlat RD, Bauer DC, Cummings SR. Association between endogenous hormones and sex hormone-binding globulin and bone turnover in older women: study of osteoporotic fractures. Bone. 2001 Oct;29(4):381-7. doi: 10.1016/s8756-3282(01)00584-1. PMID: 11595622.	OUT OF SCOPE
173	Gagnon C, Magliano DJ, Ebeling PR, Dunstan DW, Zimmet PZ, Shaw JE, Daly RM. Association between hyperglycaemia and fracture risk in non-diabetic middle-aged and older Australians: a national, population-based prospective study (AusDiab). Osteoporos Int. 2010 Dec;21(12):2067-74. doi: 10.1007/s00198-009-1164-y. Epub 2010 Mar 20. PMID: 20306023.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
174	Capozza RF, Cure-Cure C, Cointry GR, Meta M, Cure P, Rittweger J, Ferretti JL. Association between low lean body mass and osteoporotic fractures after menopause. Menopause. 2008 Sep-Oct;15(5):905-13. doi: 10.1097/gme.0b013e318164ee85. PMID: 18520697.	OUT OF SCOPE

175	Yu CY, Chen FP, Chen LW, Kuo SF, Chien RN. Association between metabolic syndrome and bone fracture risk: A community-based study using a fracture risk assessment tool. Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(50):e9180. doi: 10.1097/MD.0000000000009180. PMID: 29390327; PMCID: PMC5815739.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
176	Kim D, Cho SK, Kim JY, Choi YY, Sung YK. Association between trabecular bone score and risk factors for fractures in Korean female patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2016 Jul;26(4):540-5. doi: 10.3109/14397595.2015.1101212. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26418481.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
177	Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Yoon JW, Lee D. Association of Female Reproductive Factors With Incidence of Fracture Among Postmenopausal Women in Korea. JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2030405. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.30405	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
178	Jaber RM, Khalil IA, Almohtasib YS, Hamdan M, AlRyalat SA. Association of menopausal symptom severity and osteoporotic fractures: a case-control study. J Women Aging. 2020 Aug 22:1-8. doi: 10.1080/08952841.2020.1803183. Epub ahead of print. PMID: 32835631.	OUT OF SCOPE
179	Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. J Am Acad Dermatol. 2017 Jun;76(6):1045-1053.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.046. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28314685.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
180	Egeberg A, Schwarz P, Harsløf T, Andersen YMF, Pottegård A, Hallas J, Thyssen JP. Association of Potent and Very Potent Topical Corticosteroids and the Risk of Osteoporosis and Major Osteoporotic Fractures. JAMA Dermatol. 2021 Jan 20. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.4968. Epub ahead of print. PMID: 33471030.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
181	Chen, Liang-Yu & Liu, Chien-Liang & Peng, Li-Ning & Lin, Hsien & Chen, Liang-Kung. (2012). Associative factors of existing fragility fractures among elderly medical inpatients: A hospital-based study. Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics. 3. 94–96. 10.1016/j.jcgg.2012.03.002.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
182	Thornton J, Ashcroft D, O'Neill T, Elliott R, Adams J, Roberts C, Rooney M, Symmons D. A systematic review of the effectiveness of strategies for reducing fracture risk in children with juvenile idiopathic arthritis with additional data on long-term risk of fracture and cost of disease management. Health Technol Assess. 2008 Mar;12(3):iii-ix, xi-xiv, 1-208. doi: 10.3310/hta12030. PMID: 18284894.	OUT OF SCOPE
183	Chan MY, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Absolute fracture-risk prediction by a combination of calcaneal quantitative ultrasound and bone mineral density. Calcif Tissue Int. 2012 Feb;90(2):128-36. doi: 10.1007/s00223-011-9556-3. Epub 2011 Dec 17. PMID: 22179560.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
184	Leslie WD; Manitoba Bone Density Program Committee. Absolute fracture risk reporting in clinical practice: a physician-centered survey. Osteoporos Int. 2008 Apr;19(4):459-63. doi: 10.1007/s00198-008-0565-7. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18239957.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

185	Vahedi H, Momtahen S, Olfati G, Abtahi A, Hosseini S, Kazzazi AS, Khademi H, Rashtak S, Khaleghnejad R, Tabrizian T, Hamidi Z, Nouraie M, Malekzadeh F, Merat S, Nasseri-Moghaddam S, Sotoudehmanesh R, Larijani B. A case-control study on risk factors of osteoporosisin patients with Crohn's disease. Arch Iran Med. 2009 Nov;12(6):570-5. PMID: 19877750.	WRONG OUTCOME
186	Zhang J, Jameson K, Sayer AA, Robinson S, Cooper C, Dennison E. Accumulation of risk factors associated with poor bone health in older adults. Arch Osteoporos. 2016;11(1):3. doi:10.1007/s11657-015-0250-3	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
187	Beaton DE, Vidmar M, Pitzul KB, Sujic R, Rotondi NK, Bogoch ER, Sale JEM, Jain R, Weldon J. Addition of a fracture risk assessment to a coordinator's role improved treatment rates within 6 months of screening in a fragility fracture screening program. Osteoporos Int. 2017 Mar;28(3):863-869. doi: 10.1007/s00198-016-3794-1. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27770155.	OUT OF SCOPE
188	Amin S, Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, et al. A distal forearm fracture in childhood is associated with an increased risk for future fragility fractures in adult men, but not women. J Bone Miner Res. 2013;28(8):1751-1759. doi:10.1002/jbmr.1914	OUT OF SCOPE
189	Whitney DG, Alford AI, Devlin MJ, Caird MS, Hurvitz EA, Peterson MD. Adults with Cerebral Palsy have Higher Prevalence of Fracture Compared with Adults Without Cerebral Palsy Independent of Osteoporosis and Cardiometabolic Diseases. J Bone Miner Res. 2019 Jul;34(7):1240-1247. doi: 10.1002/jbmr.3694. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30730595.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
190	Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone. 2004 Nov;35(5):1029-37. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.017. PMID: 15542027.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
191	Jiang X, Westermann LB, Galleo GV, Demko J, Marakovits KA, Schnatz PF. Age as a predictor of osteoporotic fracture compared with current risk-prediction models. Obstet Gynecol. 2013 Nov;122(5):1040-1046. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a7e29b. PMID: 24104773.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
192	Holloway KL, Brennan SL, Kotowicz MA, Bucki-Smith G, Dobbins AG, Timney EN, Williams LJ, Pasco JA. Age- and sex-related patterns of first fracture and fracture prevalence. Calcif Tissue Int. 2015 Jan;96(1):38-44. doi: 10.1007/s00223-014-9936-6. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25467009.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
193	Gajic-Veljanoski O, Sebaldt RJ, Davis AM, Tritchler D, Tomlinson G, Petrie A, Adachi JD, Cheung AM. Age and drug therapy are key prognostic factors for first clinical fracture in patients with primary osteoporosis. Osteoporos Int. 2007 Aug;18(8):1091-100. doi: 10.1007/s00198-007-0340-1. Epub 2007 Feb 24. PMID: 17323112.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
194	Wang CY, Fu SH, Yang RS, Shen LJ, Wu FL, Hsiao FY. Age- and gender-specific epidemiology, treatment patterns, and economic burden of osteoporosis and associated fracture in Taiwan between 2009 and 2013. Arch Osteoporos. 2017 Oct 25;12(1):92. doi: 10.1007/s11657-017-0385-5. PMID: 29067572.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD

195	Torres, E.; Reyes, R.; Fernandez, D.; De La Higuera, M.; Quesada, M.; Age, diabetes and risk of fracture 2014 Edad, diabetes y riesgo de fractura - Volume 51, Issue 2, pp. 77-82	OTHER LANGUAGE
196	Andersen S, Laurberg P. Age impact on clinical risk factors does not justify the age related change in referral pattern for osteoporosis assessment - Data from the Aalborg University Hospital Record for Osteoporosis Risk Assessment (AURORA). Maturitas. 2015 Mar;80(3):302-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.007. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25636241.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
197	Cervinka T, Lynch CL, Giangregorio L, Adachi JD, Papaioannou A, Thabane L, Craven BC. Agreement between fragility fracture risk assessment algorithms as applied to adults with chronic spinal cord injury. Spinal Cord. 2017 Nov;55(11):985-993. doi: 10.1038/sc.2017.65. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28607522.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
198	Coveney EI, McKeown D, Quinlan JF, Cleary M. A healthy decline in age- and sex- specific incidence of hip fractures in the elderly in the Republic of Ireland. Surgeon. 2020 Oct;18(5):e13-e19. doi: 10.1016/j.surge.2019.11.006. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31843381.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
199	Bethel M, Bailey L, Weaver F, Harmon RL, Priebe MM, Le B, Aslam H, Fausel Z, Hoenig H, Carbone LD. A historical study of appendicular fractures in veterans with traumatic chronic spinal cord injury: 2002-2007. J Spinal Cord Med. 2016 Nov;39(6):686-692. doi: 10.1080/10790268.2016.1149930. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26899918; PMCID: PMC5137562.	OUT OF SCOPE
200	Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 2004 Aug;35(2):375-82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024. PMID: 15268886.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
201	Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res. 2004 Jun;19(6):893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134. Epub 2004 Jan 27. PMID: 15125788.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
202	Vaidya SV, Dholakia D, Yadav S. An age- and sex-controlled matched pair analysis of T scores in ethnic Indians with hip fractures. J Orthop Surg (Hong Kong). 2003 Jun;11(1):22-7. doi: 10.1177/230949900301100106. PMID: 12810967.	OUT OF SCOPE
203	Wu CT, Yang YH, Chen PC, Chen MF, Chen WC. Androgen deprivation increases the risk of fracture in prostate cancer patients: a population-based study in Chinese patients. Osteoporos Int. 2015 Sep;26(9):2281-90. doi: 10.1007/s00198-015-3135-9. Epub 2015 May 20. PMID: 25990353.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
204	Johansson C, Mellström D. An earlier fracture as a risk factor for new fracture and its association with smoking and menopausal age in women. Maturitas. 1996 May;24(1-2):97-106. doi: 10.1016/0378-5122(95)01024-6. PMID: 8794440.	OUT OF SCOPE

205	Charlier S, Vavanikunnel J, Becker C, Jick SS, Meier C, Meier CR. Antidiabetic Treatment, Level of Glycemic Control, and Risk of Fracture in Type 2 Diabetes: a Nested, Case-Control Study. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23;106(2):554-566. doi: 10.1210/clinem/dgaa796. PMID: 33141149.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
206	Sangle S, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies, systemic lupus erythematosus, and non-traumatic metatarsal fractures. Ann Rheum Dis. 2004;63(10):1241-1243. doi:10.1136/ard.2003.016105	OUT OF SCOPE
207	Saylor PJ, Kaufman DS, Michaelson MD, Lee RJ, Smith MR. Application of a fracture risk algorithm to men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol. 2010;183(6):2200-2205. doi:10.1016/j.juro.2010.02.022	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
208	Yalbuzdag, Seniz & Sarifakioglu, Banu & Sengul, Ilker & Cetin, Nuri. (2015). Are Bone Turnover Markers Related with Fracture Risk in Initial Diagnose Postmenopausal Osteoporosis? A Cross-Sectional Clinical Study. Türk Osteoporoz Dergisi. 21. 58-62. 10.4274/tod.19483.	OTHER LANGUAGE
209	van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? Osteoporos Int. 2004 Oct;15(10):785-91. doi: 10.1007/s00198-004-1606-5. Epub 2004 Feb 21. PMID: 14985948.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
210	Akhigbe T, Chin AS, Svircev JN, Hoenig H, Burns SP, Weaver FM, Bailey L, Carbone L. A retrospective review of lower extremity fracture care in patients with spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2015 Jan;38(1):2-9. doi: 10.1179/2045772313Y.0000000156. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24621029; PMCID: PMC4293530.	OUT OF SCOPE
211	Tran T, Bliuc D, Pham HM, van Geel T, Adachi JD, Berger C, van den Bergh J, Eisman JA, Geusens P, Goltzman D, Hanley DA, Josse RG, Kaiser SM, Kovacs CS, Langsetmo L, Prior JC, Nguyen TV, Center JR; CaMos Research Group. A Risk Assessment Tool for Predicting Fragility Fractures and Mortality in the Elderly. J Bone Miner Res. 2020 Oct;35(10):1923-1934. doi: 10.1002/jbmr.4100. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32460361.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
212	Salzmann SN, Ortiz Miller C, Carrino JA, Yang J, Shue J, Sama AA, Cammisa FP, Girardi FP, Hughes AP. BMI and gender increase risk of sacral fractures after multilevel instrumented spinal fusion compared with bone mineral density and pelvic parameters. Spine J. 2019 Feb;19(2):238-245. doi: 10.1016/j.spinee.2018.05.021. Epub 2018 May 21. PMID: 29792998.	OUT OF SCOPE
213	Scharla, S.H.; Bone and Diabetes mellitus 2020 Knochen und Diabetes mellitus - Volume 29, Issue 1, pp. 7-12	OTHER LANGUAGE
214	ESHRE Capri Workshop Group. Bone fractures after menopause. Hum Reprod Update. 2010 Nov-Dec;16(6):761-73. doi: 10.1093/humupd/dmq008. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427370.	STUDY DESIGN

215	Clark EM, Ness AR, Tobias JH. Bone fragility contributes to the risk of fracture in children, even after moderate and severe trauma. J Bone Miner Res. 2008;23(2):173-179. doi:10.1359/jbmr.071010	OUT OF SCOPE
216	Lee C, Ramsey-Goldman R. Bone health and systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rep. 2005 Dec;7(6):482-9. doi: 10.1007/s11926-005-0056-1. PMID: 16303110.	STUDY DESIGN
217	Houlihan CM. Bone health in cerebral palsy: who's at risk and what to do about it? J Pediatr Rehabil Med. 2014;7(2):143-53. doi: 10.3233/PRM-140283. PMID: 25096866.	STUDY DESIGN
218	Giangregorio L, McCartney N. Bone loss and muscle atrophy in spinal cord injury: epidemiology, fracture prediction, and rehabilitation strategies. J Spinal Cord Med. 2006;29(5):489-500. doi:10.1080/10790268.2006.11753898	STUDY DESIGN
219	Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. J Clin Med. 2020;9(10):3361. Published 2020 Oct 20. doi:10.3390/jcm9103361	STUDY DESIGN
220	Chan MY, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Bone mineral density and association of osteoarthritis with fracture risk. Osteoarthritis Cartilage. 2014 Sep;22(9):1251-8. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.004. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25042553.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
221	Topaloğlu US, Erol K. Bone mineral density and fracture risk in prediabetes: a controlled cross-sectional study. Acta Reumatol Port. 2020 Nov 24. English. Epub ahead of print. PMID: 33454718.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
222	Maryna Bystrytska, Vladyslav Povoroznyuk, Nataliia Grygorieva, Iryna Karaban, Nina Karasevich, "Bone Mineral Density and Risk of Osteoporotic Fractures in Women with Parkinson's Disease", Journal of Osteoporosis, vol. 2020, Article ID 5027973, 7 pages, 2020. https://doi.org/10.1155/2020/5027973	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
223	van Welzen BJ, Yesilay S, Arends JE, Hoepelman AIM, Mudrikova T. Brief Report: Low Sensitivity of the Fracture Risk Assessment Tool in Young HIV-Infected Patients: Time to Revise Our Screening Strategy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019 Dec 15;82(5):439-442. doi: 10.1097/QAI.0000000000002177. PMID: 31714423.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
224	Haring B, Crandall CJ, Carbone L, Liu S, Li W, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Shadyab AH, Gass ML, Kamensky V, Cauley JA, Wassertheil-Smoller S. Lipoprotein(a) plasma levels, bone mineral density and risk of hip fracture: a post hoc analysis of the Women's Health Initiative, USA. BMJ Open. 2019 Apr 24;9(4):e027257. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027257. PMID: 31023762; PMCID: PMC6501983.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
225	Birkhaeuser, Martin. (2015). Menopausal hormone therapy for fracture prevention: State of the art. Gynakologische Endokrinologie. 13. 188-194. 10.1007/s10304-015-0027-1.	OTHER LANGUAGE

226	Ahmed LA, Emaus N, Berntsen GK, Bjørnerem A, Fønnebø V, Jørgensen L, Schirmer H, Størmer J, Joakimsen RM. Bone loss and the risk of non-vertebral fractures in women and men: the Tromsø study. Osteoporos Int. 2010 Sep;21(9):1503-11. doi: 10.1007/s00198-009-1102-z. Epub 2009 Nov 21. PMID: 19936871.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
227	Neuman MD, Kennelly AM, Tosi LL. Breakout session: Sex/Gender and racial/ethnic disparities in the care of osteoporosis and fragility fractures. Clin Orthop Relat Res. 2011 Jul;469(7):1936-40. doi: 10.1007/s11999-011-1859-1. PMID: 21424834; PMCID: PMC3111803.	STUDY DESIGN
228	Amin S, Gabriel SE, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Melton LJ 3rd. Are young women and men with rheumatoid arthritis at risk for fragility fractures? A population-based study. J Rheumatol. 2013 Oct;40(10):1669-76. doi: 10.3899/jrheum.121493. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23950189; PMCID: PMC3910326.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
229	Munhoz da Rocha Lemos Costa T, Costa FM, Hoffman Jonasson T, Aguiar Moreira C, Boguszewski CL, Cunha Borges JL, Zeghbi Cochenski Borba V. Bone mineral density and vertebral fractures and their relationship with pulmonary dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Osteoporos Int. 2018 Nov;29(11):2537-2543. doi: 10.1007/s00198-018-4643-1. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30043107.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
230	van Helden S, van Geel AC, Geusens PP, Kessels A, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Brink PR. Bone and fall-related fracture risks in women and men with a recent clinical fracture. J Bone Joint Surg Am. 2008 Feb;90(2):241-8. doi: 10.2106/JBJS.G.00150. PMID: 18245581.	OUT OF SCOPE
231	Xiaomei W, Hang X, Lingling L, Xuejun L. Bone metabolism status and associated risk factors in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cell Biochem Biophys. 2014 Sep;70(1):129-34. doi: 10.1007/s12013-014-9868-9. PMID: 24633456.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
232	Cirnigliaro CM, Myslinski MJ, La Fountaine MF, Kirshblum SC, Forrest GF, Bauman WA. Bone loss at the distal femur and proximal tibia in persons with spinal cord injury: imaging approaches, risk of fracture, and potential treatment options. Osteoporos Int. 2017 Mar;28(3):747-765. doi: 10.1007/s00198-016-3798-x. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27921146.	STUDY DESIGN
233	Paganini-Hill A, Atchison KA, Gornbein JA, Nattiv A, Service SK, White SC. Menstrual and reproductive factors and fracture risk: the Leisure World Cohort Study. J Womens Health (Larchmt). 2005 Nov;14(9):808-19. doi: 10.1089/jwh.2005.14.808. PMID: 16313208.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
234	Botushanov NP, Orbetzova MM. Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Folia Med (Plovdiv). 2009 Oct-Dec;51(4):12-7. PMID: 20232652.	NOT FOUND
235	Nordvall, H.; Sundelin, G.; Lysholm, J.; Can a risk factor questionnaire for osteoporosis and functional tests predict low bone mineral density or falls in patients with a distal radius fracture? 2009 Adv. Physiother. - Volume 11, Issue 2, pp. 71-80	OUT OF SCOPE
236	Rasheed A, Khurshid R, Aftab L. Bone mass measurement and factors associated with risk of fracture in a group of peri- and postmenoupausal women. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2008 Jan-Mar;20(1):48-51. PMID: 19024185.	NOT FOUND

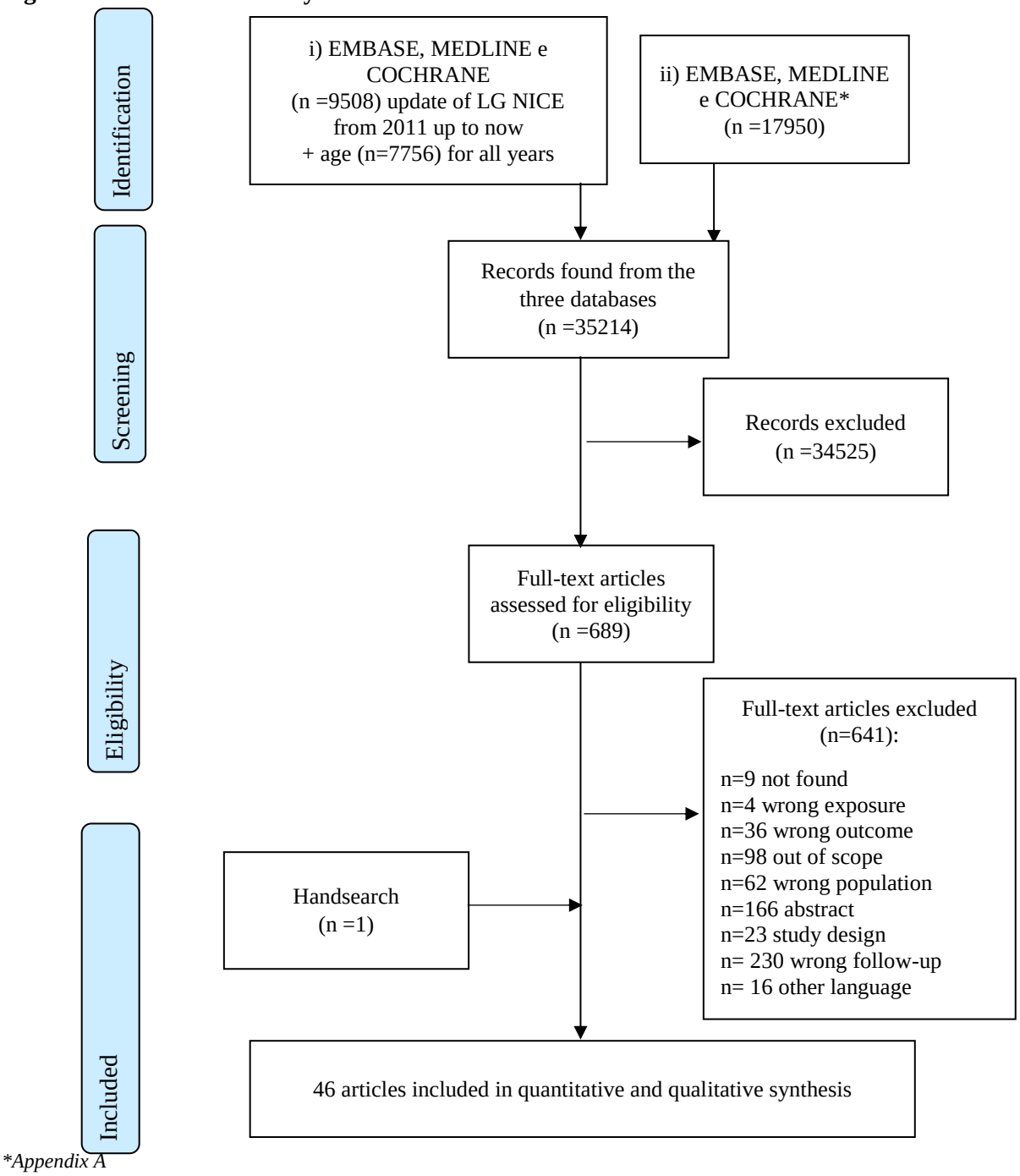
237	Parazzini F, Tavani A, Ricci E, La Vecchia C. Menstrual and reproductive factors and hip fractures in post menopausal women. Maturitas. 1996 Jul;24(3):191-6. doi: 10.1016/s0378-5122(96)82009-3. PMID: 8844633.	OUT OF SCOPE
238	Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Sep;96(36):e6983. doi: 10.1097/MD.0000000000006983. PMID: 28885321; PMCID: PMC6393106.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
239	Chen J, Lei L, Pan J, Zhao C. A meta-analysis of fracture risk and bone mineral density in patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2020 Apr;39(4):1181-1189. doi: 10.1007/s10067-019-04847-0. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31838641.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
240	Chen TL, Lu JW, Huang YW, Wang JH, Su KY. Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Fracture Risk in Adult Patients with Psoriasis or Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. J Clin Med. 2020 Nov 19;9(11):3712. doi: 10.3390/jcm9113712. PMID: 33227975; PMCID: PMC7699147.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
241	Tseng OL, Spinelli JJ, Gotay CC, Ho WY, McBride ML, Dawes MG. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2018 Apr;10(4):71-90. doi: 10.1177/1759720X18759291. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29619093; PMCID: PMC5871065.	OUT OF SCOPE
242	De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005 Nov;16(11):1330-8. doi: 10.1007/s00198-005-1863-y. Epub 2005 Jun 1. PMID: 15928804.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
243	Pray C, Feroz NI, Nigil Haroon N. Bone Mineral Density and Fracture Risk in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. Calcif Tissue Int. 2017 Aug;101(2):182-192. doi: 10.1007/s00223-017-0274-3. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28421263.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
244	Torsney KM, Noyce AJ, Doherty KM, Bestwick JP, Dobson R, Lees AJ. Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Oct;85(10):1159-66. doi: 10.1136/jnnp-2013-307307. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24620034; PMCID: PMC4173751.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
245	Pramukti I, Lindayani L, Chen YC, et al. Bone fracture among people living with HIV: A systematic review and meta-regression of prevalence, incidence, and risk factors. PLoS One. 2020;15(6):e0233501. Published 2020 Jun 4. doi:10.1371/journal.pone.0233501	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
246	Anagnostis P, Siolos P, Gkekas NK, Kosmidou N, Artzouchaltzi AM, Christou K, Paschou SA, Potoupnis M, Kenanidis E, Tsiridis E, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2019 Feb;63(2):213-224. doi: 10.1007/s12020-018-1746-6. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30203119.	OUT OF SCOPE

247	Cortés YI, Yin MT, Reame NK. Bone Density and Fractures in HIV-infected Postmenopausal Women: A Systematic Review. J Assoc Nurses AIDS Care. 2015 Jul-Aug;26(4):387-98. doi: 10.1016/j.jana.2015.03.005. Epub 2015 Apr 3. PMID: 26066693; PMCID: PMC4573531.	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
248	H. A. Rudman, F. Birrell, M. S. Pearce, S. P. Tuck, R. M. Francis, L. Treadgold, K. Hind. Obesity, bone density relative to body weight and prevalent vertebral fracture at age 62 years: the Newcastle thousand families study. Osteoporosis International (2019) 30:829–836	WRONG FOLLOW-UP PERIOD
249	Berry SD, Zullo AR, Lee Y, Mor V, McConeghy KW, Banerjee G, D'Agostino RB Sr, Daiello L, Dosa D, Kiel DP. Fracture Risk Assessment in Long-term Care (FRAiL): Development and Validation of a Prediction Model. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018 May 9;73(6):763-769. doi: 10.1093/gerona/glx147. PMID: 28958013; PMCID: PMC5946931.	WRONG POPULATION
250	Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, Maritschnegg P, Sieberer C, Fahrleitner-Pammer A. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Sep;91(9):3355-63. doi: 10.1210/jc.2006-0460. Epub 2006 May 30. PMID: 16735485.	WRONG POPULATION
251	Lyles KW, Schenck AP, Colón-Emeric CS. Hip and other osteoporotic fractures increase the risk of subsequent fractures in nursing home residents. Osteoporos Int. 2008 Aug;19(8):1225-33. doi: 10.1007/s00198-008-0569-3. Epub 2008 Feb 27. PMID: 18301857; PMCID: PMC2562901.	WRONG POPULATION

Appendice C. Evidence synthesis Results

SELEZIONE DEGLI STUDI

Figure 1. Flow Chart of study selection



**Appendix A*

Il Quesito Clinico di interesse è volto a valutare l'influenza di vari fattori rispetto al rischio imminente di (ri)frattura in pazienti caratterizzati da una condizione di fragilità ossea.

È stato aggiornato il quesito clinico della LG NICE "How useful are simple clinical measures for targeting people for risk assessment of fragility fracture", realizzando una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL a febbraio 2021 per i seguenti fattori di rischio: indice di massa corporea o BMI, glucocorticoidi, storia familiare di fratture, precedenti fratture, da cui sono emersi 9508 articoli. Inoltre, la LG NICE menzionava il fattore di rischio "età" tale per cui non risultava una sufficiente letteratura e per il quale è stata effettuata una ricerca de-novo per le tre banche dati sopra citate, da cui sono emersi 7756 studi.

Inoltre, è stata effettuata una ricerca in letteratura de-novo usando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL, a febbraio 2021, per i seguenti ulteriori fattori di rischio: genere, malattie autoimmuni (come artrite reumatoide, artrite psoriasica, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla), Parkinson, Demenza, malattia renale cronica, diabete, malattie infiammatorie intestinali croniche (colite ulcerosa, morbo di Crohn), broncopneumopatia cronica ostruttiva, AIDS, grave disabilità motoria (come paralisi cerebrale, paraplegia, lesioni del midollo spinale), altre malattie del connettivo, blocco ormonale adiuvante. Da questa revisione sono emersi 17950 studi. È stato considerato un ulteriore studio a seguito di una ricerca manuale della letteratura.
Sono stati infine selezionati 46 studi osservazionali che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto.

Oltre all'approccio precedente, è stata effettuata un'analisi circa il rischio di rifrattura imminente nei residenti in Lombardia con età tra i 40-90 anni, ricoverati e dimessi vivi per frattura ossea. Ogni fattore di rischio è stato analizzato e messo in relazione col rischio di rifrattura nei due anni successivi la frattura indice.

REVISIONE DELLA LETTERATURA: STIME META-ANALITICHE

Di seguito le stime meta analitiche ottenute per i singoli fattori di rischio sopra citati. Le misure di associazione sono state generalmente approssimate alla misura di Rischio Relativo di (ri)frattura.

Negli studi cross sectional si assume che la frattura avvenga entro i due anni dal reclutamento. Si rimanda all'Appendix B per approfondire la caratterizzazione della popolazione coinvolta nei singoli studi.

Fattori ormonali adiuvanti

La **Figura 2** non mostra un chiaro incremento del rischio di frattura nei soggetti che fanno uso di fattori ormonali adiuvanti rispetto ai non utilizzatori.

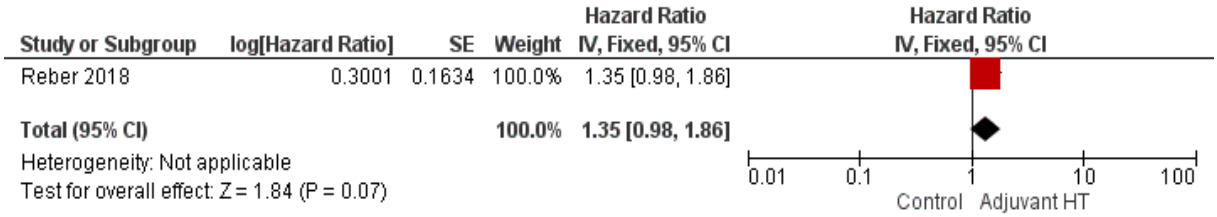


Figura 2. Rischio di frattura valutato tra soggetti che fanno uso di fattori ormonali adiuvanti rispetto ai non utilizzatori.

Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)

La **Figura 3** non mostra un chiaro incremento del rischio di frattura nei soggetti affetti da AIDS rispetto agli individui sani.

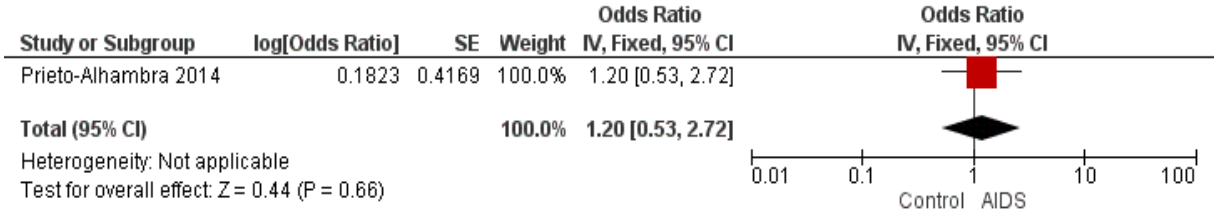


Figura 3. Rischio di frattura valutato tra soggetti con AIDS rispetto agli individui sani.

Broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO)

La **Figura 4** mostra un chiaro incremento del rischio di frattura del 36% nei soggetti con BPCO rispetto agli individui sani.

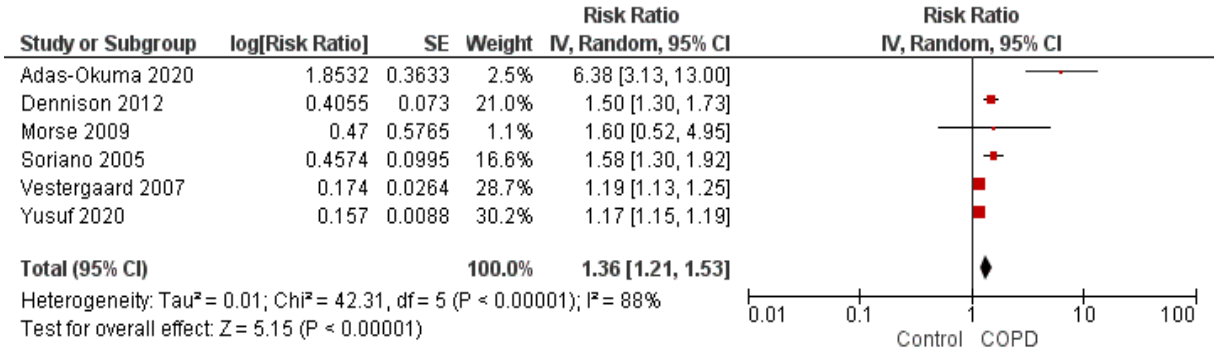


Figura 4. Rischio di frattura valutato tra soggetti con BPCO rispetto ai soggetti sani.

Corticosteroidi

La **Figura 5** mostra un significativo rischio di frattura pari al 23% nei soggetti che fanno uso di corticosteroidi rispetto ai non utilizzatori.

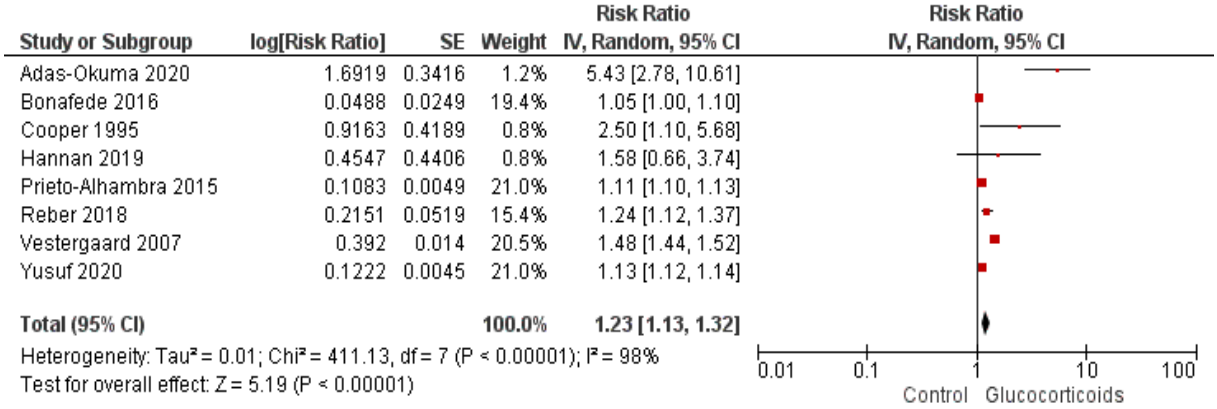


Figura 5. Rischio di frattura valutato tra soggetti che fanno uso di corticosteroidi rispetto ai non utilizzatori.

Diabete

La **Figura 6** mostra un chiaro incremento del rischio di frattura nei soggetti diabetici rispetto ai soggetti sani.

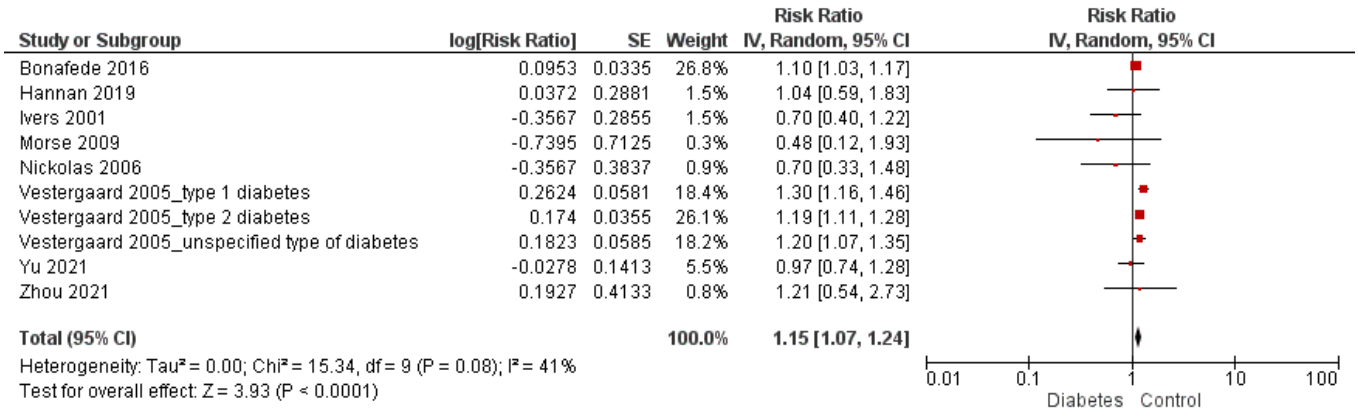


Figura 6. Rischio di frattura valutato tra soggetti diabetici rispetto ai soggetti sani.

Età

La **Figura 7** rivela un significativo rischio di frattura nei soggetti di età 65-74, 75-84 e >85 anni, rispettivamente pari a RR 1.20, 1.80 e 2.30 ed in crescita col progressivo incremento dell'età, rispetto alla categoria di riferimento o individui con età 50-64 anni.

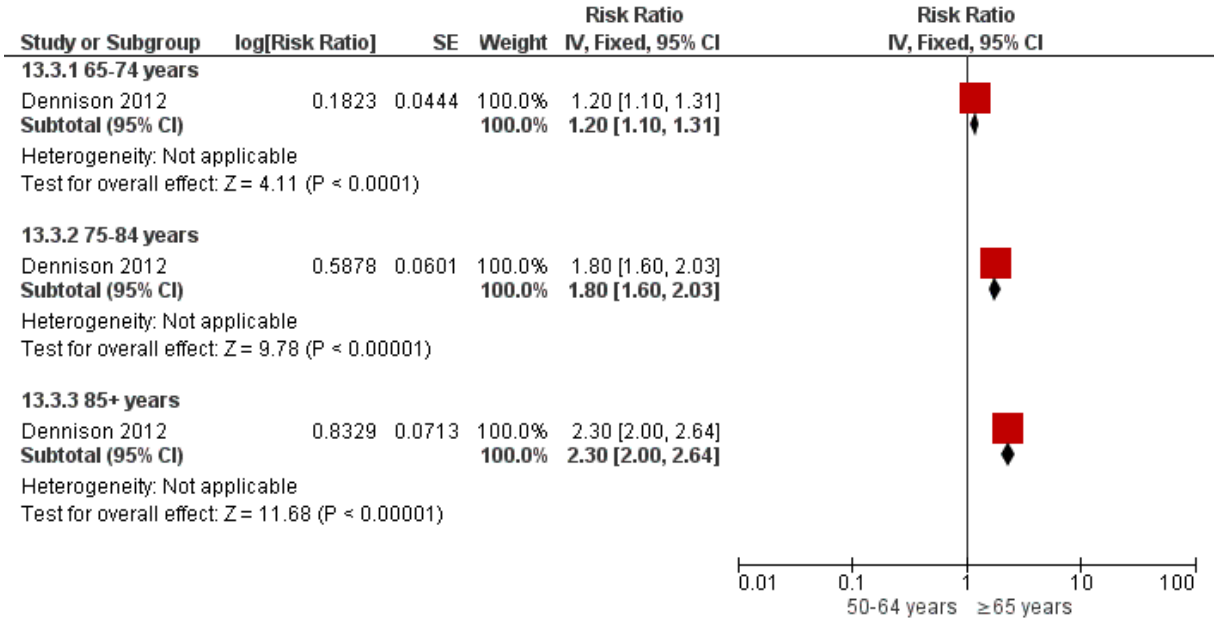


Figura 7. Rischio di frattura valutato tra individui categorizzati in diverse fasce d'età rispetto ai soggetti di età 50-64 anni.

Storia familiare di fratture

La **Figura 8** mostra un forte e significativo aumento del rischio di frattura nei soggetti caratterizzati dalla storia familiare di fratture rispetto al gruppo di controllo.

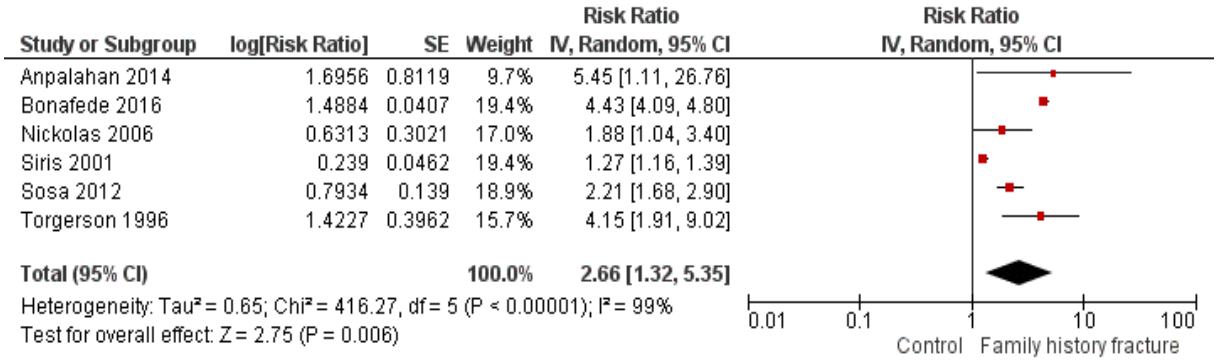


Figura 8. Rischio di frattura valutato tra soggetti caratterizzati dalla storia familiare di fratture rispetto al gruppo di controllo.

Genere

La **Figura 9** mostra un incremento, non significativo, del rischio di frattura confrontando la popolazione delle donne rispetto agli uomini.

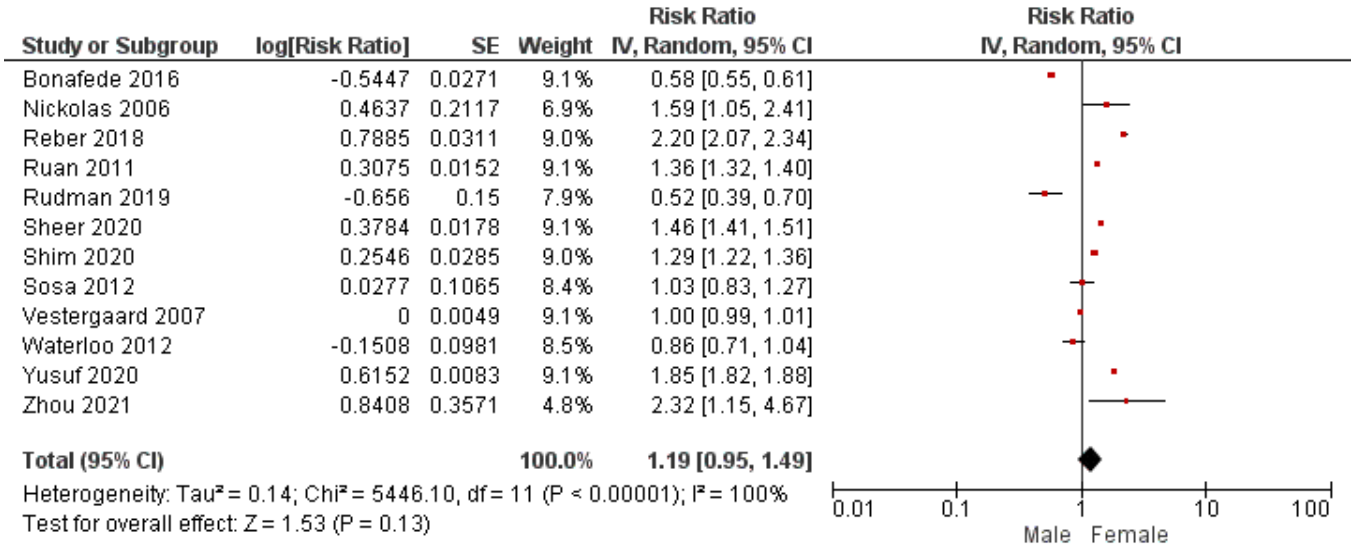


Figura 9. Rischio di frattura confrontando la popolazione delle donne rispetto agli uomini.

Grave disabilità motoria

La **Figura 10** non rivela un aumento del rischio di frattura nei soggetti con grave disabilità motoria (o lesione del midollo spinale) rispetto al gruppo degli individui sani.

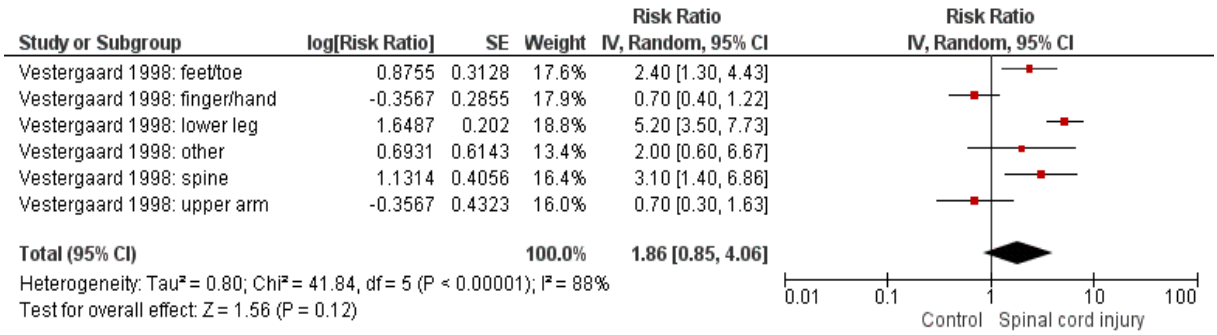


Figura 10. Rischio di frattura valutato tra soggetti con grave disabilità motoria rispetto agli individui sani.

Basso indice di massa corporea (BMI)

La **Figura 11** mostra un significativo incremento del rischio di frattura nei soggetti con basso indice di massa corporea rispetto agli individui normopeso.

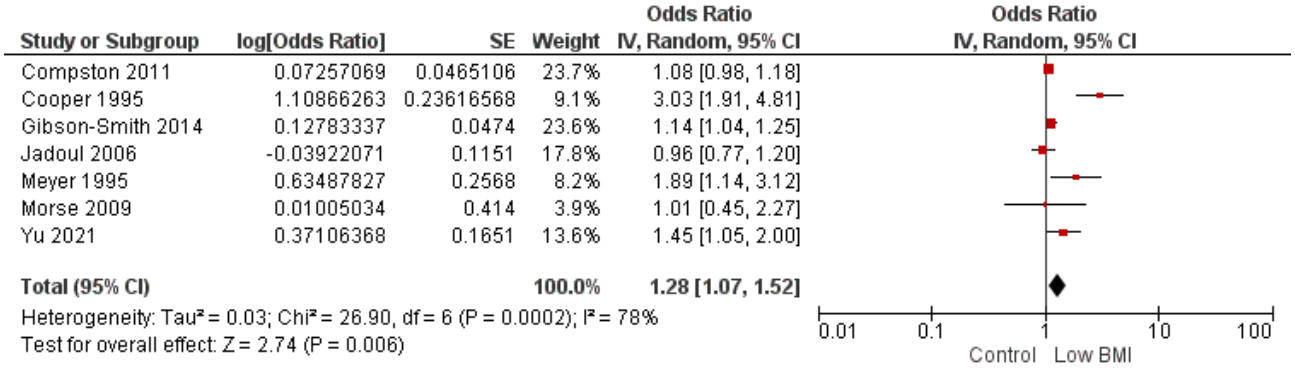


Figura 11. Rischio di frattura valutato tra soggetti con basso indice di massa corporea rispetto agli individui normopeso.

Malattie infiammatorie intestinali

La **Figura 12** mostra un aumentato rischio di qualsiasi frattura pari al 40%, del femore prossimale pari al 30% e vertebrale pari al 70% nei soggetti affetti da malattia infiammatoria intestinale rispetto al gruppo di controllo (o individui sani).

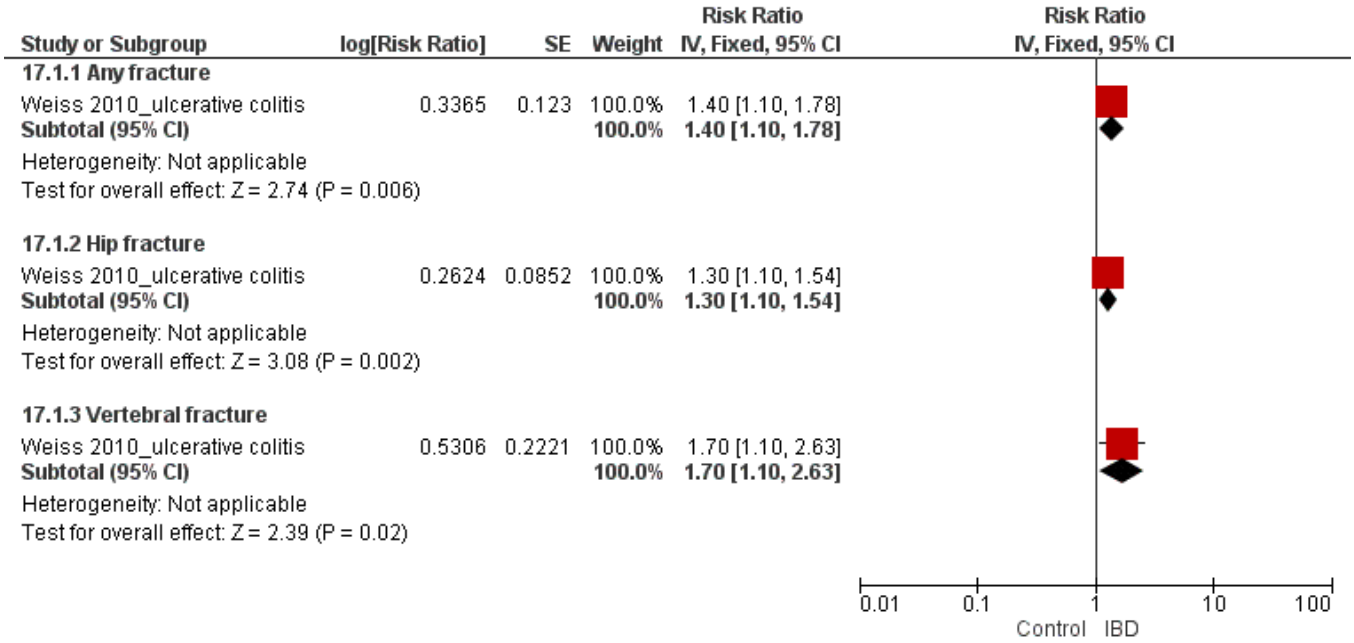


Figura 12. Rischio di frattura valutato tra soggetti caratterizzati da malattia infiammatoria intestinale rispetto al gruppo di controllo.

Malattie autoimmuni

La **Figura 13** rivela un forte incremento del rischio di qualsiasi frattura, frattura del femore prossimale o vertebrale nei soggetti con malattia autoimmune rispetto ai soggetti sani.

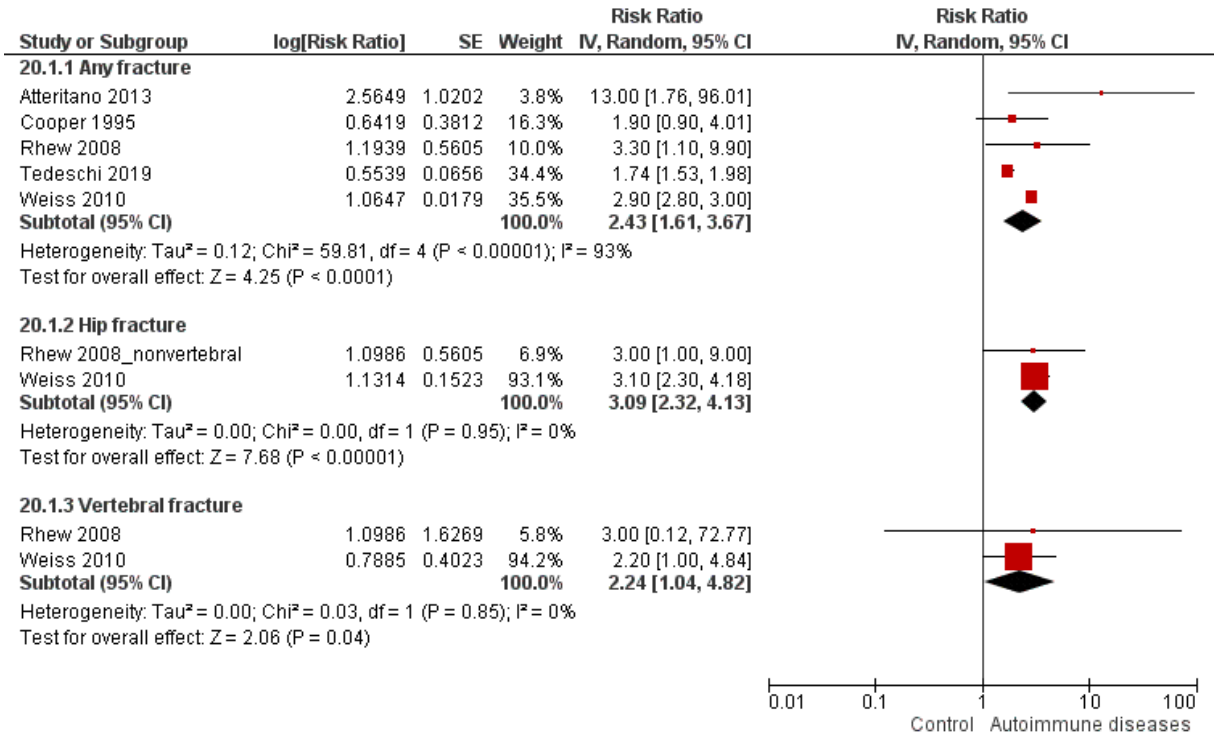


Figura 13. Rischio di frattura valutato nei soggetti con malattie autoimmuni rispetto ai soggetti sani.

Menopausa

La **Figura 14** rivela un chiaro incremento del rischio di frattura nelle donne in menopausa rispetto a donne non in stato menopausale.

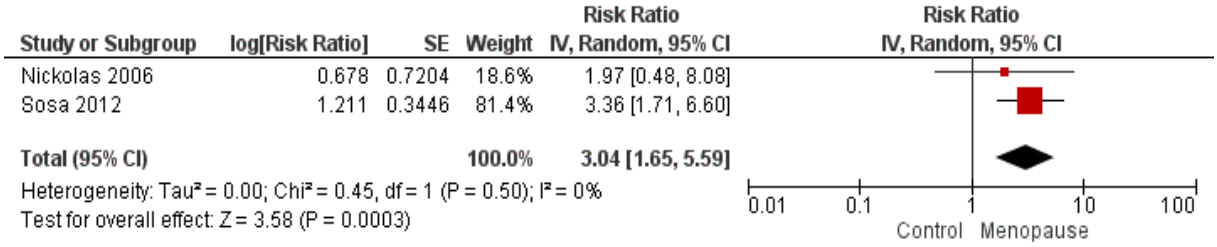


Figura 14. Rischio di frattura valutato nelle donne in menopausa rispetto a donne non in stato menopausale.

Parkinson

La **Figura 15** mostra un chiaro incremento del rischio di qualsiasi frattura pari al 53% e di frattura del femore prossimale pari all'83% nei soggetti con Parkinson rispetto al gruppo di controllo. Al contrario non è evidenziato un significativo aumento del rischio di frattura vertebrale tra soggetti con Parkinson rispetto agli individui sani.

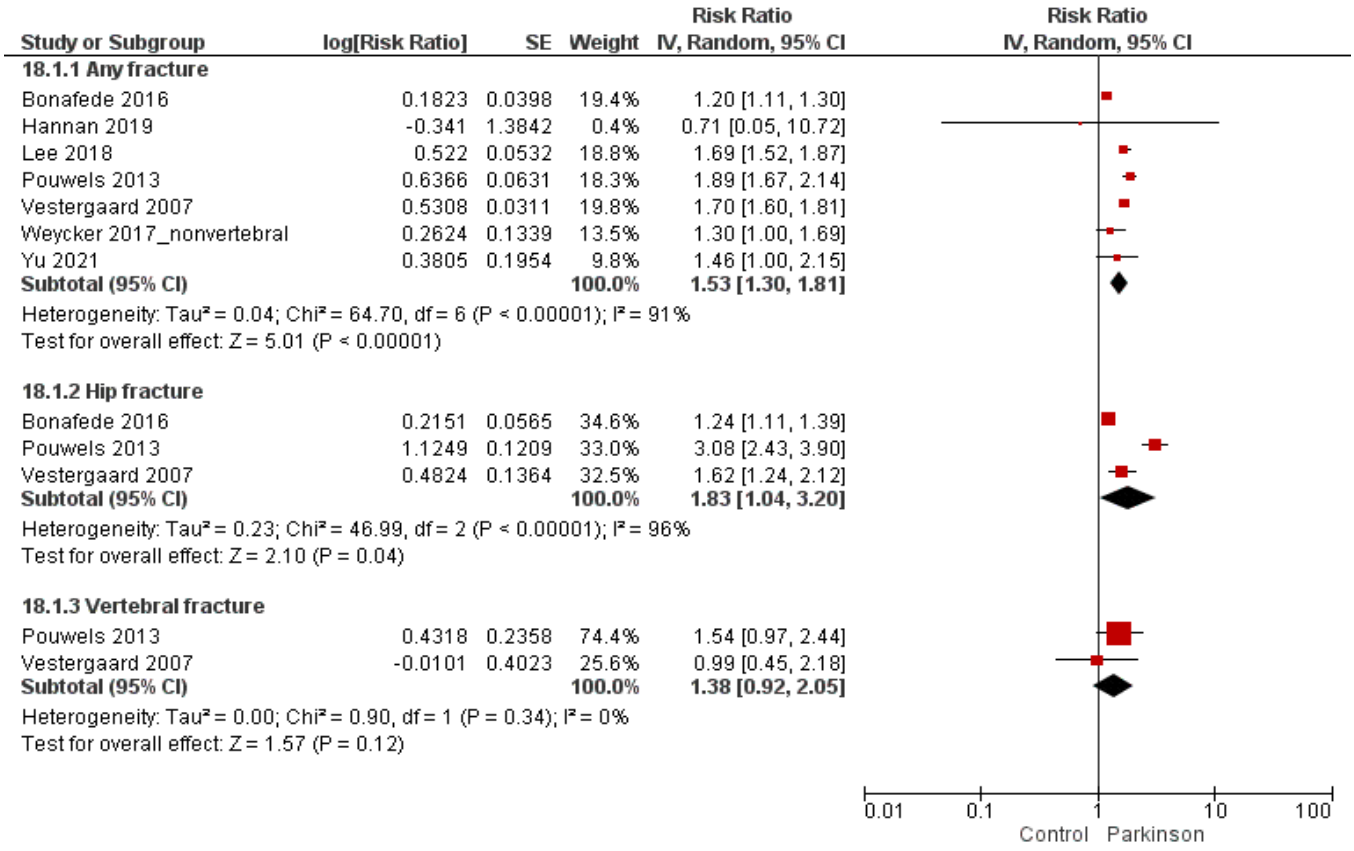
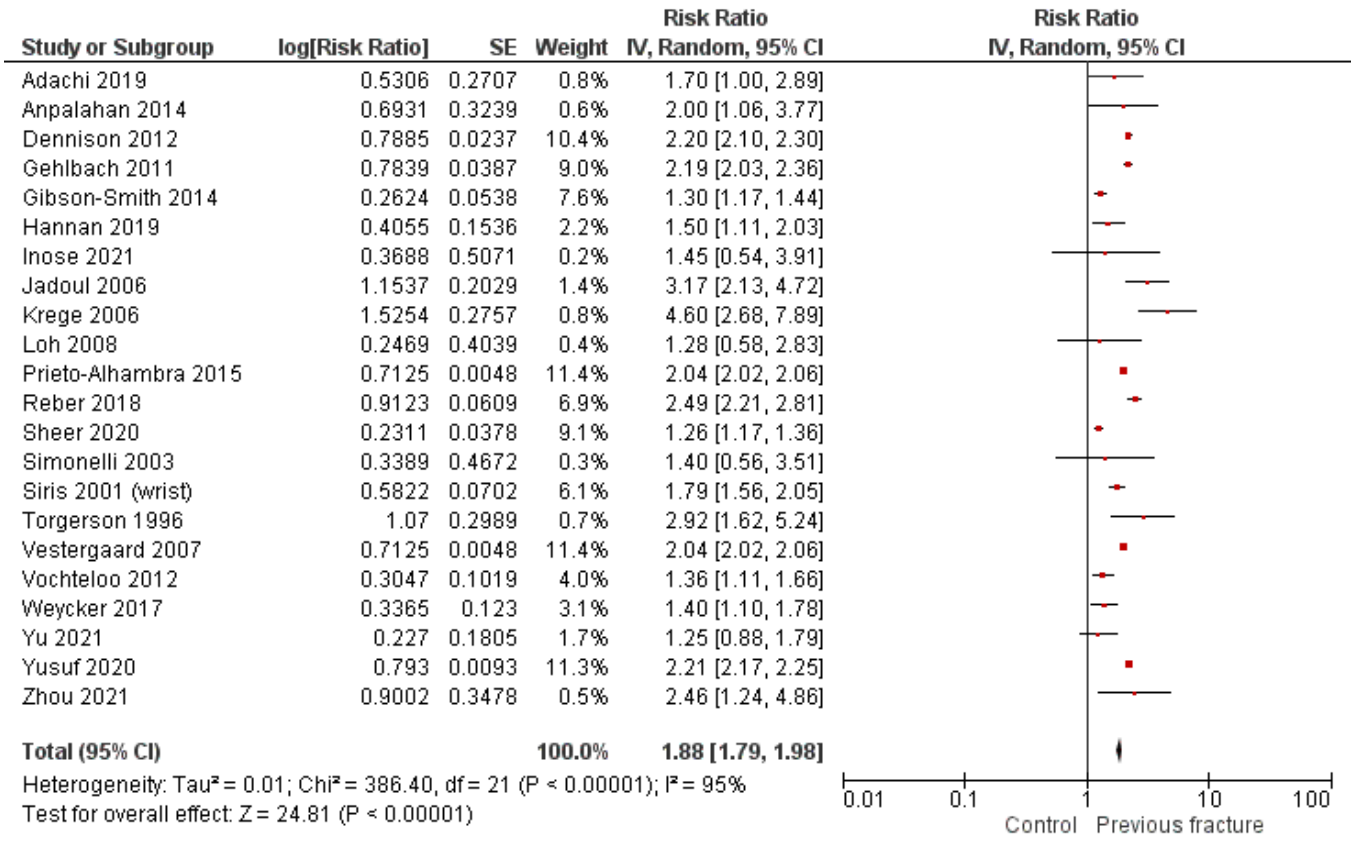


Figura 15. Rischio di frattura valutato tra soggetti con Parkinson rispetto agli individui sani.

Precedenti fratture

La **Figura 16A** mostra un chiaro incremento del rischio di frattura pari all'88% nei soggetti con precedenti fratture rispetto a soggetti senza storia pregressa di fratture. Inoltre, la **Figura 16B** mostra un significativo incremento del rischio di frattura considerando le precedenti fratture avvenute entro i due anni precedenti il reclutamento.

A)



B)

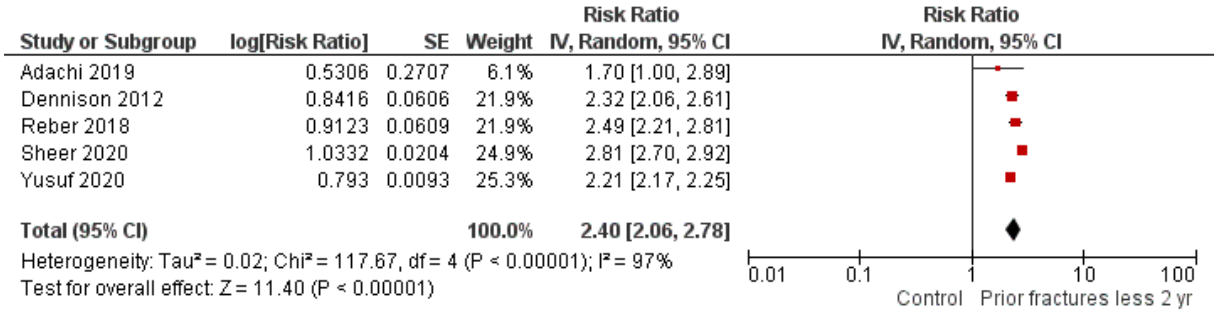


Figura 16. Rischio di frattura valutato tra soggetti con precedenti fratture rispetto agli individui non caratterizzati da A) una storia pregressa di fratture B) nei due anni precedenti il reclutamento.

Precedenti fratture vertebrale e/o del femore prossimale

La **Figura 17** rivela un aumento del rischio di frattura nei soggetti con precedente frattura vertebrale, del femore prossimale, vertebrale e/o del femore prossimale pari rispettivamente al 99%, 61% e 60%. Ciò è confermato dalla stima pooled che rivela un aumento del rischio di frattura del 79% tra soggetti con precedente frattura vertebrale e/o del femore prossimale rispetto al gruppo di controllo.

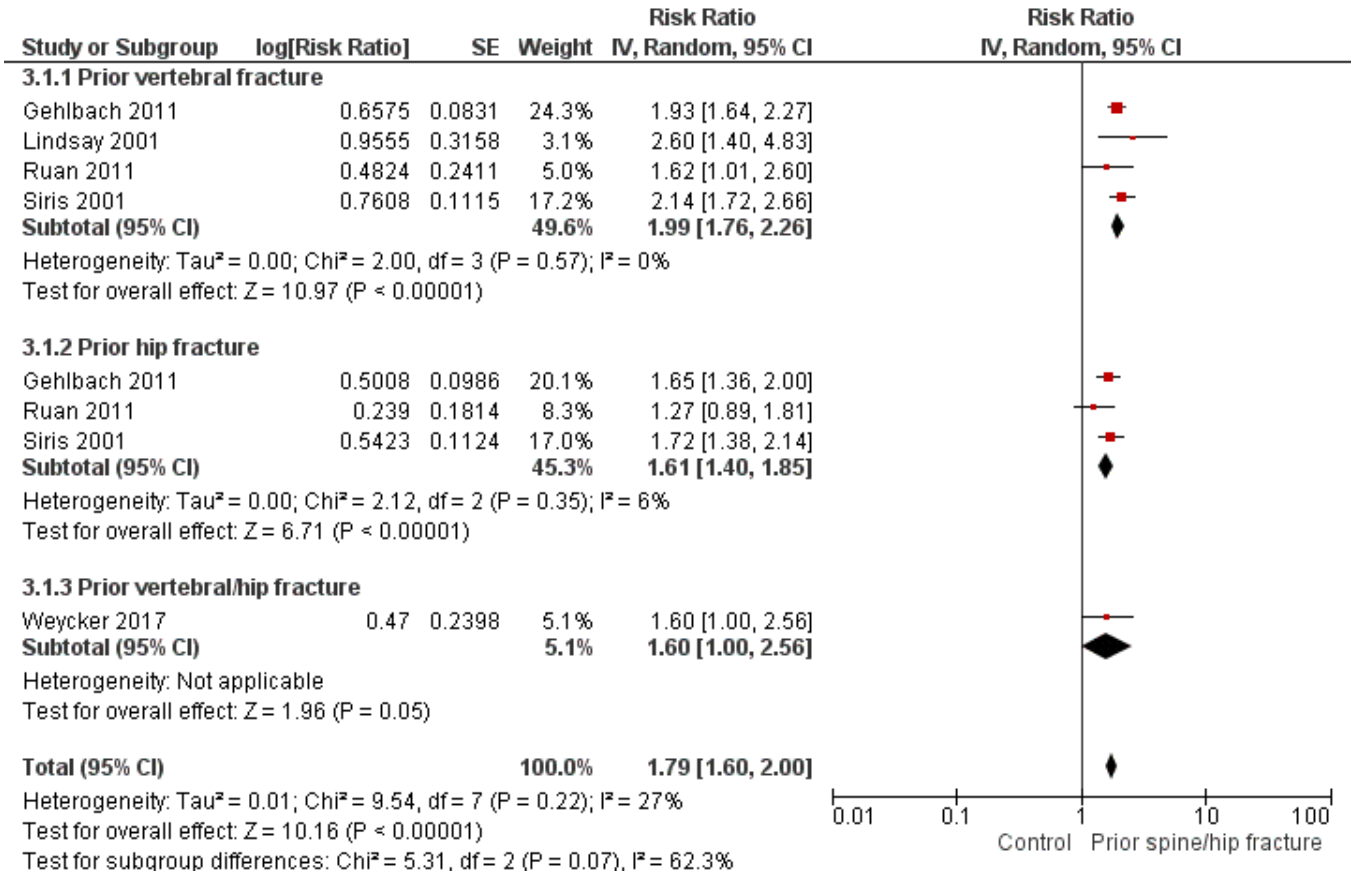


Figura 17. Rischio di frattura valutato tra soggetti con precedente frattura del femore prossimale e/o vertebrale rispetto ai soggetti senza pregressa frattura vertebrale e/o del femore prossimale.

Numero di precedenti fratture

La **Figura 18** rivela un forte aumento del rischio di frattura nei soggetti con una precedente frattura rispetto a coloro senza una storia pregressa di fratture. Il risultato è confermato, mostrando un rischio ancora più elevato, negli individui con due o più precedenti fratture rispetto a soggetti senza una storia pregressa di fratture.

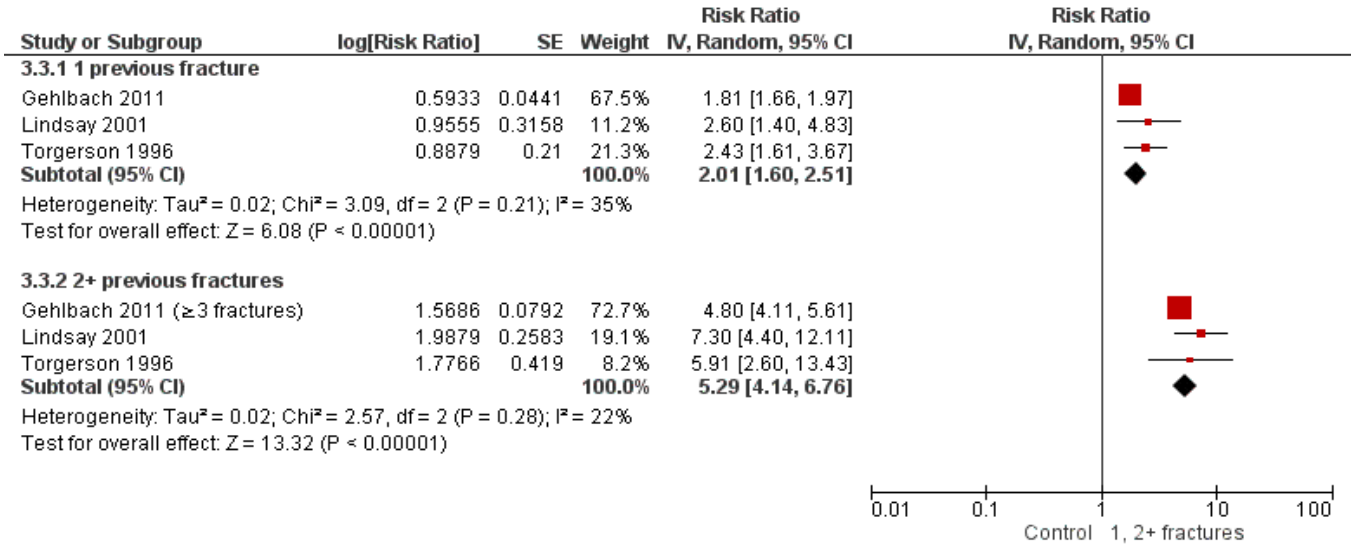


Figura 18. Rischio di frattura valutato tra soggetti con una o più precedenti fratture rispetto ai soggetti senza pregressa frattura.

Demenza (es. morbo di Alzheimer)

La **Figura 19** mostra un significativo incremento del rischio di frattura imminente nei soggetti caratterizzati da Demenza rispetto ad individui sani.

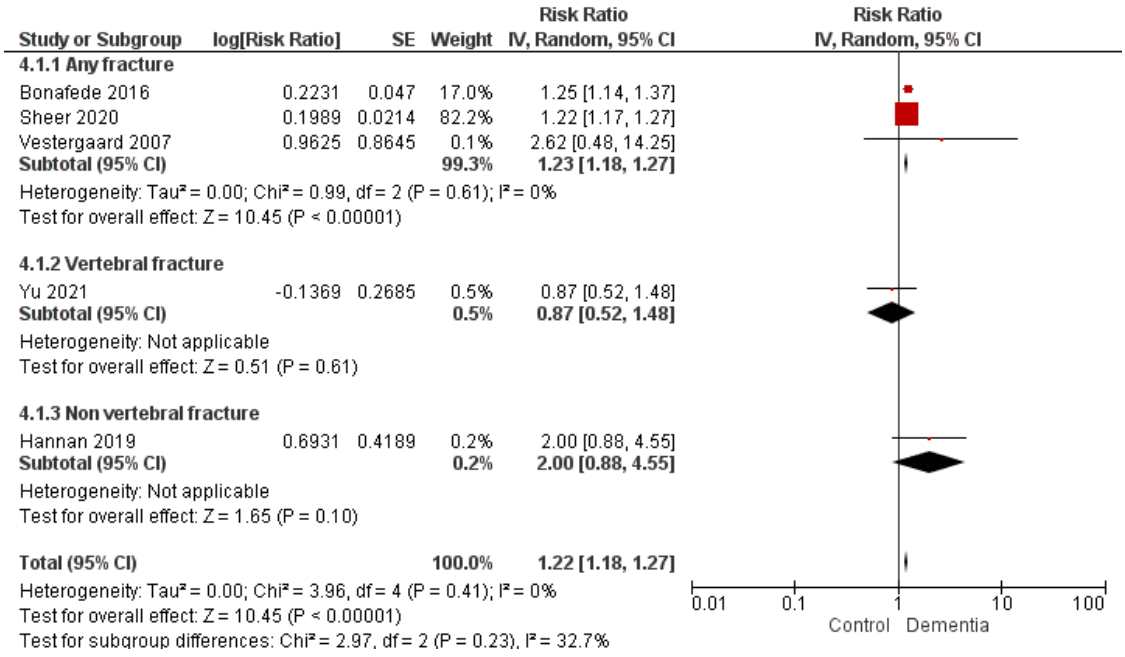


Figura 19. Rischio di frattura valutato tra soggetti con Demenza rispetto a individui sani.

Malattia renale cronica

La **Figura 20** rivela un incremento del rischio di frattura imminente nei soggetti caratterizzati da malattia renale cronica rispetto ad individui sani.

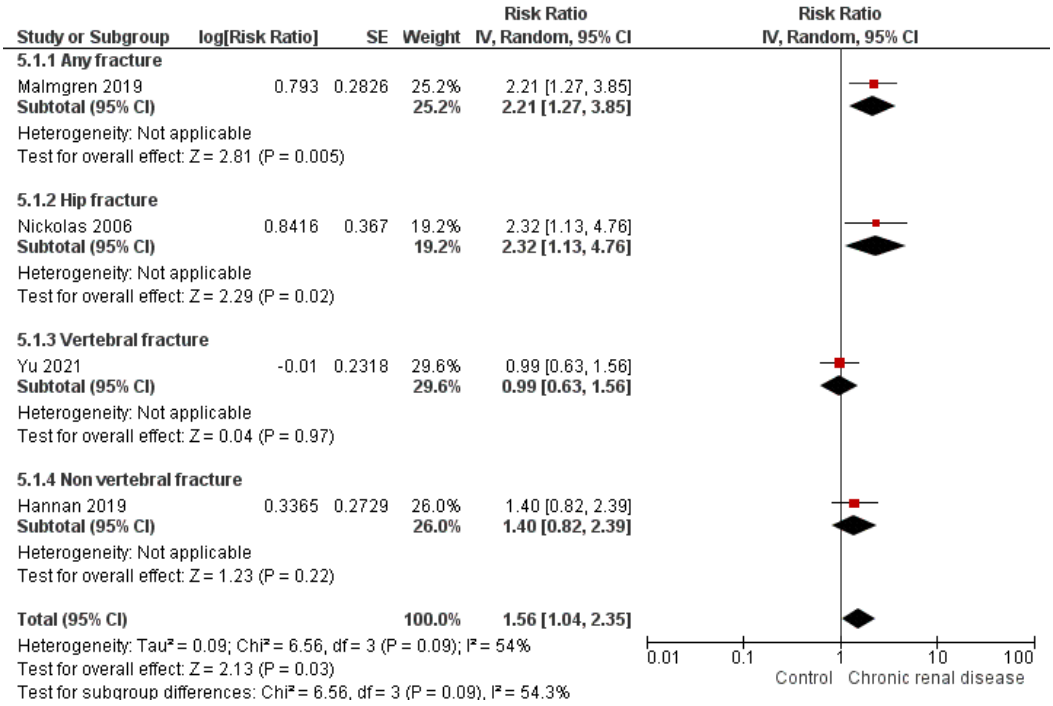


Figura 20. Rischio di frattura valutato tra soggetti con malattia renale cronica rispetto a individui sani.

DATABASE REGIONE LOMBARDIA

Oltre all'approccio precedente, è stata effettuata un'analisi con database amministrativi rispetto ai fattori di rischio di rifrattura imminente nei residenti lombardi, ricoverati e dimessi vivi per frattura ossea tra il 2014-2017. Le stime ottenute dai database amministrativi per il singolo fattore di rischio sono aggiustate per i restanti riportati in tabella.

Le seguenti stime ottenute possono essere confrontate, con le opportune cautele, alle stime meta-analitiche.

Rischio imminente di rifrattura

Fattori di rischio	Database amministrativi			Meta-analisi	
	HR	95% CI	Prevalenza	RR	95% CI
Genere					
Maschi	1.00	Ref.	112,127 (33.42%)	1.00	Ref.
Femmine	1.07	1.05-1.10*	223,339 (66.58%)	1.19	0.95-1.49
Età					
40-49	0.98	0.95-1.02	44,120 (13.15%)	-	
50-64	1.00	Ref.	89,754 (26.76%)	1.00	Ref.
65-74	1.18	1.14-1.21*	67,993 (20.27%)	1.20	1.10-1.31*
75-84	1.56	1.51-1.60*	89,578 (26.70%)	1.80	1.60-2.03*
85-90	1.78	1.72-1.84*	44,021 (13.12%)	2.30	2.00-2.64*
Pregresse fratture alle vertebre/femore prossimale					
No	1.00	Ref.	323,990 (96.58%)	1.00	Ref.
Sì	1.44	1.38-1.51*	11,476 (3.42%)	1.79	1.60-2.00*
Nei 5 anni precedenti No	1.00	Ref.	328,729 (97.99%)		
Sì	1.45	1.37-1.53*	6,737 (2.01%)		
Nei 2 anni precedenti No	1.00	Ref.	333,591 (99.44%)		
Sì	1.50	1.36-1.66*	1,875 (0.56%)		
Pregresse altre fratture					
No	1.00	Ref.	299,949 (89.41%)	1.00	Ref.
Sì	1.45	1.41-1.49*	35,517 (10.59%)	1.88	1.79-1.98*
Nei 5 anni precedenti No	1.00	Ref.	310,811 (92.65%)		

Sì	1.46	1.42-1.51*	24,655 (7.35%)		
Nei 2 anni precedenti					
No	1.00	Ref.	328,747 (98.00%)	1.00	Ref.
Sì	1.53	1.45-1.62*	6,719 (2.00%)	2.40	2.06-2.78*
Malattie autoimmuni					
No	1.00	Ref.	313,639 (93.49%)	1.00	Ref.
Sì	1.09	1.05-1.14*	21,827 (6.51%)	2.43	1.61-3.67*
Parkinson					
No	1.00	Ref.	320,866 (95.65%)	1.00	Ref.
Sì	1.34	1.29-1.39*	14,600 (4.35%)	1.53	1.30-1.81*
Diabete					
No	1.00	Ref.	284,030 (84.67%)	1.00	Ref.
Sì	1.04	1.01-1.07*	51,436 (15.33%)	1.15	1.07-1.24*
Malattie infiammatorie intestinali					
No	1.00	Ref.	314,109 (93.63%)	1.00	Ref.
Sì	1.08	1.04-1.12*	21,357 (6.37%)	1.40	1.10-1.78*
BPCO					
No	1.00	Ref.	322,849 (96.24%)	1.00	Ref.
Sì	1.31	1.26-1.37*	12,617 (3.76%)	1.36	1.21-1.53*
AIDS					
No	1.00	Ref.	333,272 (99.35%)	1.00	Ref.
Sì	1.45	1.30-1.62*	2,194 (0.65%)	1.20	0.53-2.72
Grave disabilità Motoria					
No	1.00	Ref.	333,403 (99.39%)	1.00	Ref.
Sì	1.27	1.14-1.41*	2,063 (0.61%)	1.86	0.85-4.06
Altre malattie del connettivo				-	
No	1.00	Ref.	270,698 (80.69%)		
Sì	1.13	1.10-1.15*	64,768 (19.31%)		
Malattia vascolare periferica				-	
No	1.00	Ref.	329,699 (98.28%)		
Sì	1.11	1.04-1.19*	5,767 (1.72%)		
Demenza e Alzheimer				-	

No	1.00	Ref.	323,098 (96.31%)	1.00	Ref.
Sì	1.03	0.98-1.08	12,368 (3.69%)	1.22	1.18-1.27
Malattia renale cronica				-	
No	1.00	Ref.	326,287 (97.26%)	1.00	Ref.
Sì	1.13	1.07-1.20*	9,179 (2.74%)	1.56	1.04-2.35
Storia familiare di fratture	-				
No				1.00	Ref.
Sì				2.66	1.32-5.35*
Basso BMI	-				
No				1.00	Ref.
Sì				1.28	1.07-1.52*
Menopausa	-				
No				1.00	Ref.
Sì				3.04	1.65-5.59*
Blocco ormonale adiuvante					
No	1.00	Ref.	323,129 (96.32%)	1.00	Ref.
Sì	1.09	1.04-1.14*	12,337 (3.68%)	1.35	0.98-1.86
Corticosteroidi					
No	1.00	Ref.	328,554 (97.94%)	1.00	Ref.
Sì	1.31	1.23-1.39*	6,912 (2.06%)	1.23	1.13-1.32*

Per le malattie autoimmuni identificate nei database amministrativi, si fa riferimento all'American Autoimmune Related Diseases Association: https://www.aarda.org/diseaselist/

Appendix D. Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

STUDI OSSERVAZIONALI:

	Selection				Comparability	Outcome			
Cohort study	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow-up of cohorts	tot
Adachi 2019	1		1	1		1	1		5
Berry 2017	1	1	1	1	1	1	1		7
Compston 2011	1	1		1	1	1	1		6
Dennison 2012	1	1		1	1	1	1		6
Dobnig 2006	1		1	1	1	1	1		6
Gehlbach 2011	1			1	1	1	1		5
Gibson-Smith 2014	1	1	1	1	1	1	1		7
Hannan 2019	1		1	1	1	1	1		6
Inose 2020	1	1	1	1	1	1	1		7
Ivers 2001	1	1	1	1	1	1	1		7
Krege 2006	1	1	1	1		1	1		6

Lindsay 2018	1		1	1	1	1	1		6
Loh 2008	1		1	1	1	1	1		6
Lyles 2008	1	1	1	1	1	1	1		7
Malmgren 2020	1	1	1	1	1	1	1		7
Morse 2009		1	1	1	1	1	1		6
Pouwels 2013	1	1	1	1	1	1	1		7
Reber 2018	1		1	1		1	1		5
Rhew 2007	1	1	1	1		1	1	1	7
Ruan 2011	1	1	1	1		1	1		6
Sheer 2020	1	1	1	1	1	1	1		7
Shim 2020	1	1	1	1	1	1	1		7
Simonelli 2003	1	1	1	1		1	1		6
Siris 2001	1	1		1	1	1	1		6
Soriano 2005	1	1	1	1		1	1		6
Tedeschi 2019		1	1	1	1	1	1		6
Torgerson 1996			1	1	1	1	1		5
Vestergaard 2005	1		1	1	1	1	1		6
Vochteloo 2012			1	1	1	1	1		5
Waterloo 2012	1	1	1	1	1				5

Weycker 2017		1	1	1	1	1		5
Yusuf 2020	1	1	1	1	1	1		6
Zhou 2021		1	1	1	1	1	1	6

	Selection				Comparability	Exposure			
Case-control	Is the case definition adequate	Representativeness of the cases	Selection of controls	Definition of controls	Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis	Ascertainment of exposure	Same method of ascertainment for cases and controls	Non-response rate	tot
Anpalahan 2014	1	1		1		1	1		5
Bonafede 2016	1	1	1	1		1	1		6
Cooper 1995	1	1	1	1	1	1	1		7
Lee 2018	1	1	1	1	1	1	1		7
Meyer 1995	1	1	1	1	1	1	1		7
Prieto-Alhambra 2014	1	1	1	1	1	1	1		7
Prieto-Alhambra 2015	1	1	1	1	1	1	1		7
Vestergaard 1998		1	1	1			1	1	5
Vestergaard 2007	1	1	1	1	1	1	1		7
Weiss 2010	1	1		1	1	1	1		6
Yu 2021	1	1		1	1	1	1		6

	Selection				Comparability	Outcome		
Cross-sectional*	Representativeness of the sample	Sample size	Non-respondents	Ascertainment of the exposure (risk factor)	The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis.	Assessment of the outcome	Statistical test	tot
Atteritano 2013	1			1	1	1	1	5
Adas-Okuma 2020	1			1	1	1	1	5
Jadoul 2005	1	1		1	1	1	1	6
Nickolas 2006	1			1	1	1	1	5
Sosa-Henrlquez 2012	1				1	1	1	4

*From: Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, Del Barrio JL, Estrada JM, Gil Á. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. BMC Public Health. 2013 Feb 19;13:154. doi: 10.1186/1471-2458-13-154. PMID: 23421987; PMCID: PMC3602084.

Appendice E. Summary of findings

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Blocco ormonale adiuvante										
1	studi osservazionali	Serio [a]	non importante	non importante	serio [b]	nessuno	**HR 1.35** (0.98 a 1.86)	**1 meno per 1.000** (da 2 meno a 1 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. Risk of Bias due to Selection of the non exposed cohort, Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis, Adequacy of follow-up of cohorts

b. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favor to the experimental group.

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
AIDS										
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio [a]	nessuno	**OR 1.20** (0.53 a 2.72)	**0 meno per 1.000** (da 0 meno a 0 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favor to the experimental group.

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
BPCO										
6	studi osservazionali	non importante	serio [a]	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.36** (1.21 a 1.53)	**1 meno per 1.000** (da 2 meno a 1 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. I2 > 75%

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Corticosteroidi										
8	studi osservazionali	non importante	molto serio [a]	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.23** (1.13 a 1.32)	**0 meno per 1.000** (da 0 meno a 0 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. I2 > 90%

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Diabetes										
10	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.15** (1.07 a 1.24)	**1 meno per 1.000** (da 1 meno a 1 meno)	⨁⨁◯◯ BASSA	CRITICO

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
65-74 years										
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.20** (1.10 a 1.31)	**1 meno per 1.000** (da 1 meno a 1 meno)	⨁⨁◯◯ BASSA	CRITICO
75-84 years										
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.80** (1.60 a 2.03)	**2 meno per 1.000** (da 2 meno a 2 meno)	⨁⨁◯◯ BASSA	CRITICO
85 + years										
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	**RR 2.30** (2.00 a 2.64)	**2 meno per 1.000** (da 3 meno a 2 meno)	⨁⨁◯◯ BASSA	CRITICO

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Storia familiare di fratture										
6	studi osservazionali	serio [a]	molto serio [b]	non importante	non importante	nessuno	**RR 2.66** (1.32 a 5.35)	**3 meno per 1.000** (da 5 meno a 1 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. Risk of Bias due to Representativeness of the exposed cohort (Torgerson 1996), Selection of the non exposed cohort (Anpalahan 2014, Sosa 2012, Torgerson 1996), Ascertainment of exposure (Sosa 2012), Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis (Anpalahan 2014, Sosa 2012), Adequacy of follow-up of cohorts (Anpalahan 2014, Sosa 2012, Torgerson 1996)

b. I2 > 90%

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Genere										
12	studi osservazionali	non importante	molto serio [a]	non importante	serio [b]	nessuno	**RR 1.19** (0.95 a 1.49)	**1 meno per 1.000** (da 1 meno a 1 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. I2 > 90%

b. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favor to the experimental group.

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Grave disabilità motoria										
6	studi osservazionali	serio [a]	serio [b]	non importante	serio [c]	nessuno	**RR 1.86** (0.85 a 4.06)	**0 meno per 1.000** (da 0 meno a 0 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. Risk of bias due to Selection of the non exposed cohort, Ascertainment of exposure, Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis, Adequacy of follow-up of cohorts

b. I2 > 75%

c. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favor to the experimental group.

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
low BMI vs normal										
7	studi osservazionali	non importante	serio [a]	non importante	non importante	nessuno	**OR 1.28** (1.07 a 1.52)	**1 meno per 1.000** (da 2 meno a 1 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. I2 > 75%

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Malattie infiammatorie intestinali - Any fracture										
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.40** (1.10 a 1.78)	**0 meno per 1.000** (da 0 meno a 0 meno)	⨁⨁◯◯ BASSA	CRITICO

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Malattie autoimmuni (AR, SM, LS, Sclerodermia, APsoriasica) - Any fracture										
5	studi osservazionali	non importante	molto serio [a]	non importante	non importante	nessuno	**RR 2.43** (1.61 a 3.67)	**2 meno per 1.000** (da 4 meno a 2 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. I2 > 90%

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Parkinson - Any fracture										
7	studi osservazionali	non importante	Molto serio [a]	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.53** (1.30 a 1.81)	**0 meno per 1.000** (da 0 meno a 0 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. I2 > 90%

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Previous vertebral/hip fracture										
5	studi osservazionali	non importante	non impoartante	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.79** (1.60 a 2.00)	**2 meno per 1.000** (da 2 meno a 2 meno)	⨁⨁◯◯ BASSA	CRITICO
Previous fractures										
22	studi osservazionali	non importante	molto serio [a]	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.88** (1.79 a 1.98)	**2 meno per 1.000** (da 2 meno a 2 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO
Number of previous fractures - 1 previous fracture										
3	studi osservazionali	serio [b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	**RR 2.01** (1.60 a 2.51)	**2 meno per 1.000** (da 3 meno a 2 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Number of previous fractures - 2+ previous fractures										
3	studi osservazionali	serio [b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	**RR 5.29** (4.14 a 6.76)	**5 meno per 1.000** (da 7 meno a 4 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

Spiegazioni

a. I2>90%

b. Risk of bias due to Representativeness of the exposed cohort (Torgerson 1996), Selection of the non exposed cohort (Torgerson 1996, Gehlback 2011), Ascertainment of exposure (Gehlback 2011), Adequacy of follow-up of cohorts (Torgerson 1996, Gehlback 2011)

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Menopausa										
2	studi osservazionali	serio [a]	non importante	non importante	non importante	nessuno	**RR 3.04** (1.65 a 5.59)	**3 meno per 1.000** (da 6 meno a 2 meno)	⨁◯◯◯ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Risk of Bias (Sosa 2012) due to Selection of the non exposed cohort, Ascertainment of exposure, Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis and Adequacy of follow-up of cohorts

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Dementia										
5	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.22** (1.18 a 1.27)	**0 meno per 1.000** (da 0 meno a 0 meno)	⨁⨁◯◯ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Certainty assessment							Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Chronic renal disease										
4	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	**RR 1.56** (1.04 a 2.35)	**2 meno per 1.000** (da 2 meno a 1 meno)	⨁⨁◯◯ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Appendice F. Lista degli studi inclusi.

1. Adachi JD, Berger C, Barron R, Weycker D, Anastassiades TP, Davison KS, Hanley DA, Ioannidis G, Jackson SA, Josse RG, Kaiser SM, Kovacs CS, Leslie WD, Morin SN, Papaioannou A, Prior JC, Shyta E, Silvia A, Towheed T, Goltzman D. Predictors of imminent non-vertebral fracture in elderly women with osteoporosis, low bone mass, or a history of fracture, based on data from the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Arch Osteoporos. 2019 May 16;14(1):53. doi: 10.1007/s11657-019-0598-x. PMID: 31098708.
2. Adas-Okuma MG, Maeda SS, Gazzotti MR, Roco CM, Pradella CO, Nascimento OA, Porto EF, Vieira JGH, Jardim JR, Lazaretti-Castro M. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures. Osteoporos Int. 2020 Apr;31(4):687-697. doi: 10.1007/s00198-019-05235-9. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31811311.
3. Anpalahan M, Morrison SG, Gibson SJ. Hip fracture risk factors and the discriminability of hip fracture risk vary by age: a case-control study. Geriatr Gerontol Int. 2014 Apr;14(2):413-9. doi: 10.1111/ggi.12117. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23879545.
4. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Miceli G, Sangari D, Morgante S, Visalli E, Bagnato G. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. PLoS One. 2013 Jun 20;8(6):e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991. PMID: 23818972; PMCID: PMC3688576.
5. Bonafede M, Shi N, Barron R, Li X, Crittenden DB, Chandler D. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. Arch Osteoporos. 2016 Dec;11(1):26. doi: 10.1007/s11657-016-0280-5. Epub 2016 Jul 30. PMID: 27475642; PMCID: PMC4967418.
6. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. Am J Med. 2011;124(11):1043-1050. doi:10.1016/j.amjmed.2011.06.013
7. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. Ann Rheum Dis. 1995 Jan;54(1):49-52. doi: 10.1136/ard.54.1.49. PMID: 7880122; PMCID: PMC1005512.
8. Dennison EM, Compston JE, Flahive J, Siris ES, Gehlbach SH, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat R, Díez-Pérez A, Anderson FA Jr, Hooven FH, LaCroix AZ, Lindsay R, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Sambrook P, Silverman S, Watts NB, Greenspan SL, Premaor M, Cooper C; GLOW Investigators. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone. 2012 Jun;50(6):1288-93. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.639. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22426498; PMCID: PMC4886309.
9. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Díez-Perez A, Greenspan SL, LaCroix AZ, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Lindsay R. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. J Bone Miner Res. 2012 Mar;27(3):645-53. doi: 10.1002/jbmr.1476. PMID: 22113888; PMCID: PMC4881741.
10. Gibson-Smith D, Klop C, Elders PJ, Welsing PM, van Schoor N, Leufkens HG, Harvey NC, van Staa TP, de Vries F. The risk of major and any (non-hip) fragility fracture after hip fracture in the United Kingdom: 2000-2010. Osteoporos Int. 2014 Nov;25(11):2555-63. doi: 10.1007/s00198-014-2799-x. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25001987.
11. Hannan MT, Weycker D, McLean RR, Sahni S, Bornheimer R, Barron R, Travison TG, Kiel DP. Predictors of Imminent Risk of Nonvertebral Fracture in Older, High-Risk Women: The Framingham Osteoporosis Study. JBMR Plus. 2019 Jan 18;3(6):e10129. doi: 10.1002/jbm4.10129. PMID: 31346561; PMCID: PMC6636767.
12. Inose H, Kato T, Ichimura S, Nakamura H, Hoshino M, Togawa D, Hirano T, Tokuhashi Y, Ohba T, Haro H, Tsuji T, Sato K, Sasao Y, Takahata M, Otani K, Momoshima S, Takahashi K, Yuasa M, Hirai T, Yoshii T, Okawa A. Risk factors for subsequent vertebral fracture after acute osteoporotic vertebral fractures. Eur Spine J. 2021 Jan 30. doi: 10.1007/s00586-021-06741-3. Epub ahead of print. PMID: 33515331.

13. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ; Blue Mountains Eye Study. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. Diabetes Care. 2001 Jul;24(7):1198-203. doi: 10.2337/diacare.24.7.1198. PMID: 11423502.
14. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, Mason N, Prutz KG, Young EW, Pisoni RL. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Kidney Int. 2006 Oct;70(7):1358-66. doi: 10.1038/sj.ki.5001754. Epub 2006 Aug 23. PMID: 16929251.
15. Krege JH, Siminoski K, Adachi JD, Misurski DA, Chen P. A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2006;17(3):379-86. doi: 10.1007/s00198-005-2005-2. Epub 2005 Nov 22. PMID: 16328604.
16. Lee CK, Choi SK, Shin DA, Yi S, Kim KN, Kim I, Ha Y. Parkinson's disease and the risk of osteoporotic vertebral compression fracture: a nationwide population-based study. Osteoporos Int. 2018 May;29(5):1117-1124. doi: 10.1007/s00198-018-4409-9. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29460103.
17. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001 Jan 17;285(3):320-3. doi: 10.1001/jama.285.3.320. PMID: 11176842.
18. Keng Yin Loh, King Hock Shong, Soo Nie Lan, Lo WY, Shu Yuen Woon. Risk factors for fragility fracture in Seremban district, Malaysia: a comparison of patients with fragility fracture in the orthopedic ward versus those in the outpatient department. Asia Pac J Public Health. 2008;20(3):251-7. doi: 10.1177/1010539508317130. Epub 2008 May 28. PMID: 19124319.
19. Meyer HE, Henriksen C, Falch JA, Pedersen JI, Tverdal A. Risk factors for hip fracture in a high incidence area: a case-control study from Oslo, Norway. Osteoporos Int. 1995;5(4):239-46. doi: 10.1007/BF01774013. PMID: 7492862.
20. Morse LR, Battaglino RA, Stolzmann KL, Hallett LD, Waddimba A, Gagnon D, Lazzari AA, Garshick E. Osteoporotic fractures and hospitalization risk in chronic spinal cord injury. Osteoporos Int. 2009 Mar;20(3):385-92. doi: 10.1007/s00198-008-0671-6. Epub 2008 Jun 26. PMID: 18581033; PMCID: PMC2640446.
21. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. J Am Soc Nephrol. 2006 Nov;17(11):3223-32. doi: 10.1681/ASN.2005111194. Epub 2006 Sep 27. PMID: 17005938.
22. Pouwels S, Bazelier MT, de Boer A, Weber WE, Neef C, Cooper C, de Vries F. Risk of fracture in patients with Parkinson's disease. Osteoporos Int. 2013 Aug;24(8):2283-90. doi: 10.1007/s00198-013-2300-2. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23430103.
23. Prieto-Alhambra D, Güerri-Fernández R, De Vries F, Lalmohamed A, Bazelier M, Starup-Linde J, Diez-Perez A, Cooper C, Vestergaard P. HIV infection and its association with an excess risk of clinical fractures: a nationwide case-control study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 May 1;66(1):90-5. doi: 10.1097/QAI.0000000000000112. PMID: 24457634.
24. Prieto-Alhambra D, Muñoz-Ortego J, De Vries F, Vosse D, Arden NK, Bowness P, Cooper C, Diez-Perez A, Vestergaard P. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study. Osteoporos Int. 2015 Jan;26(1):85-91. doi: 10.1007/s00198-014-2939-3. Epub 2014 Oct 24. PMID: 25341971.
25. Reber KC, König HH, Becker C, Rapp K, Büchele G, Mächler S, Lindlbauer I. Development of a risk assessment tool for osteoporotic fracture prevention: A claims data approach. Bone. 2018 May;110:170-176. doi: 10.1016/j.bone.2018.02.002. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29421456.
26. Rhew EY, Lee C, Eksarko P, Dyer AR, Tily H, Spies S, Pope RM, Ramsey-Goldman R. Homocysteine, bone mineral density, and fracture risk over 2 years of followup in women with and without systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2008 Feb;35(2):230-6. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18203323.
27. Ruan WD, Wang P, Ma XL, Ge RP, Zhou XH. Analysis on the risk factors of second fracture in osteoporosis-related fractures. Chin J Traumatol. 2011 Apr 1;14(2):74-8. PMID: 21453571.
28. Sheer RL, Barron RL, Sudharshan L, Pasquale MK. Validated prediction of imminent risk of fracture for older adults. Am J Manag Care. 2020 Mar 1;26(3):e91-e97. doi: 10.37765/ajmc.2020.42641. PMID: 32181621.

29. Shim YB, Park JA, Nam JH, Hong SH, Kim JW, Jeong J, Shin JY. Incidence and risk factors of subsequent osteoporotic fracture: a nationwide cohort study in South Korea. Arch Osteoporos. 2020 Nov 13;15(1):180. doi: 10.1007/s11657-020-00852-y. PMID: 33188505.
30. Simonelli C, Chen YT, Morancey J, Lewis AF, Abbott TA. Evaluation and management of osteoporosis following hospitalization for low-impact fracture. J Gen Intern Med. 2003 Jan;18(1):17-22. doi: 10.1046/j.1525-1497.2003.20387.x. PMID: 12534759; PMCID: PMC1494813.
31. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA. 2001 Dec 12;286(22):2815-22. doi: 10.1001/jama.286.22.2815. PMID: 11735756.
32. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest. 2005 Oct;128(4):2099-107. doi: 10.1378/chest.128.4.2099. PMID: 16236861.
33. Sosa-Henriquez M, Gomez de Tejada-Romero MJ, Saavedra-Santana et al. Prevalence and risk factors for non-vertebral fractures in patients receiving oral glucocorticoids. Int J Endocrinol Metab 2012; 10(2):480-485. doi: 10.5812/ijem.3442.
34. Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, Grossman JM, Costenbader KH. Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees With and Those Without Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1141-1146. doi: 10.1002/art.40818. Epub 2019 Jun 5. PMID: 30714690; PMCID: PMC6594862.
35. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. J Bone Miner Res. 1996 Feb;11(2):293-7. doi: 10.1002/jbmr.5650110219. PMID: 8822354.
36. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. Spinal Cord. 1998 Nov;36(11):790-6. doi: 10.1038/sj.sc.3100648. PMID: 9848488.
37. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. Chest. 2007 Nov;132(5):1599-607. doi: 10.1378/chest.07-1092. Epub 2007 Sep 21. PMID: 17890464.
38. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. Diabetologia. 2005 Jul;48(7):1292-9. doi: 10.1007/s00125-005-1786-3. Epub 2005 May 21. PMID: 15909154.
39. Vochteloo AJ, Borger van der Burg BL, Röling MA, van Leeuwen DH, van den Berg P, Niggebrugge AH, de Vries MR, Tuinebreijer WE, Bloem RM, Nelissen RG, Pilot P. Contralateral hip fractures and other osteoporosis-related fractures in hip fracture patients: incidence and risk factors. An observational cohort study of 1,229 patients. Arch Orthop Trauma Surg. 2012 Aug;132(8):1191-7. doi: 10.1007/s00402-012-1520-9. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22526197; PMCID: PMC3400761.
40. Waterloo S, Ahmed LA, Center JR, Eisman JA, Morseth B, Nguyen ND, Nguyen T, Sogaard AJ, Emaus N. Prevalence of vertebral fractures in women and men in the population-based Tromsø Study. BMC Musculoskelet Disord. 2012 Jan 17;13:3. doi: 10.1186/1471-2474-13-3. PMID: 22251875; PMCID: PMC3273434.
41. Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW, Montgomery SM. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases -- a case-control study with 53,108 patients with fracture. J Rheumatol. 2010 Nov;37(11):2247-50. doi: 10.3899/jrheum.100363. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20889599.
42. Weycker D, Edelsberg J, Barron R, Atwood M, Oster G, Crittenden DB, Grauer A. Predictors of near-term fracture in osteoporotic women aged ≥65 years, based on data from the study of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2017 Sep;28(9):2565-2571. doi: 10.1007/s00198-017-4103-3. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28593447; PMCID: PMC5550536.
43. Yu WY, Hwang HF, Chen CY, Lin MR. Situational risk factors for fall-related vertebral fractures in older men and women. Osteoporos Int. 2021 Jan 7. doi: 10.1007/s00198-020-05799-x. Epub ahead of print. PMID: 33415375.

44. Yusuf AA, Hu Y, Chandler D, Crittenden DB, Barron RL. Predictors of imminent risk of fracture in Medicare-enrolled men and women. Arch Osteoporos. 2020;15(1):120. Published 2020 Aug 3. doi:10.1007/s11657-020-00784-7
45. Zhou J, Liu B, Qin MZ, Liu JP. A prospective cohort study of the risk factors for new falls and fragility fractures in self-caring elderly patients aged 80 years and over. BMC Geriatr. 2021 Feb 10;21(1):116. doi: 10.1186/s12877-021-02043-x. PMID: 33568077; PMCID: PMC7877083.
46. Malmgren L, McGuigan FE, Christensson A, Akesson KE. Kidney function and its association to imminent, short- and long-term fracture risk-a longitudinal study in older women. Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):97-107. doi: 10.1007/s00198-019-05152-x. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31754754; PMCID: PMC6946753.

Evidence to Decision Framework

CLINICAL QUESTION 3: Come identificare i pazienti a rischio imminente di frattura?

POPOLAZIONE:	Pazienti con frattura non derivante da un trauma efficiente o non fratturati
INTERVENTO:	• Genere • Età • Indice di massa corporea • Pregresse fratture alle vertebre/femore • Storia familiare di frattura • Altre pregresse fratture • Malattie autoimmuni (come Artrite reumatoide, Artrite Psoriasica, Sclerodermia, Lupus eritematoso sistemico, Sclerosi multipla) • Parkinson • Diabete • Malattie infiammatorie intestinale croniche (Colite ulcerosa, Morbo di Crohn) • Broncopneumopatia cronica ostruttiva • AIDS • Grave disabilità motoria (come Paralisi cerebrale, Paraplegia, Lesioni del midollo spinale) • Altre malattie del connettivo • Blocco ormonale adiuvante • Corticosteroidi • Malattia vascolare periferica • Malattia renale cronica • Demenza e Alzheimer • Menopausa
CONFRONTO:	Assenza delle condizioni sopra citate
ESITI PRINCIPALI:	**Critici:** - Rischio di frattura
SETTING:	Qualsiasi

PROSPETTIVA:	Popolazione, SSN: • organizzazione ed erogazione dei servizi per la gestione dei pazienti con frattura da fragilità.
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno (Il Prof. Rossini è tra gli autori degli articoli n. 6,8,9). Membri assenti: Nessuno

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Il concetto di rischio imminente di frattura, definito come un rischio notevolmente elevato di frattura nei successivi 12-24 mesi rispetto alla frattura indice, è stato ampiamente indagato (Bonafede, 2016; Hannan, 2019; Kanis, 2017; Roux, 2017). È noto che il rischio di rifrattura aumenta significativamente nel periodo successivo al verificarsi di una prima frattura (Johansson, 2017; Johnell, 2004, 2001; Ryg, 2009). Infatti il rischio è approssimativamente raddoppiato (Haentjens, 2004; Johnell, 2004, 2001; Kanis, 2004; Klotzbuecher, 2000; Sheer, 2020) entro i primi 2 anni (Bonafede, 2016; Johansson, 2017; Schnell, 2018; Söreskog, 2020; Toth, 2020; van Geel, 2009), come riportato nella meta analisi di Klotzbeucher (Klotzbuecher, 2000) (RR: 2,2; IC 95%: 1,9-2,6). Tuttavia, il rischio di frattura, non è lineare ma varia nel tempo come le caratteristiche e le esposizioni del paziente tra due fratture successive (Balasubramanian, 2019; Bonafede, 2016; Masud, 2011; Roux, 2017; Weycker, 2017). Anche nell'osteoporosi post-menopausale, il principale fattore di rischio relativo alla rifrattura riguarda le precedenti fratture, e il rischio imminente (Banefelt, 2019) si riscontra solitamente entro 1 e 2 anni dopo la prima frattura. Per popolazioni che comprendono donne in età avanzata con osteoporosi accertata o bassa massa ossea o storia di fratture da fragilità, considerate ad alto rischio di frattura, la previsione del rischio su un orizzonte temporale più breve (ad es. 1 anno o 2 anni) può avere una maggiore rilevanza clinica. Inoltre, predire una frattura imminente nella popolazione femminile a rischio elevato mediante fattori come l'età, la BMD e altri fattori di rischio dipendenti dal tempo quali la storia di precedenti fratture o cadute, può essere diverso rispetto al predire una frattura a lungo termine nella popolazione generale di donne (Adachi, 2019).	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati Grandi ○ Variano ●Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane CENTRAL da cui sono stati individuati 35214 articoli. Non è stato tuttavia selezionato alcuno studio per rispondere al seguente dominio.	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
●Grandi ○ Moderati ○ Piccoli Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane CENTRAL da cui sono stati individuati 35214 articoli. Inoltre, a seguito di una ulteriore ricerca manuale della letteratura, sono stati selezionati 46 studi per rispondere al seguente quesito clinico di interesse. Fattori ormonali adiuvanti La **Figura 2** non mostra un chiaro incremento del rischio di frattura nei soggetti che fanno uso di fattori ormonali adiuvanti rispetto ai non utilizzatori.	

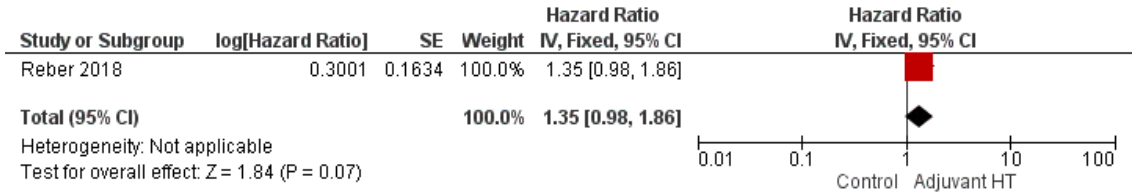


Figura 2. Rischio di frattura valutato tra soggetti che fanno uso di fattori ormonali adiuvanti rispetto ai non utilizzatori.

Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)
La **Figura 3** non mostra un chiaro incremento del rischio di frattura nei soggetti affetti da AIDS rispetto agli individui sani.

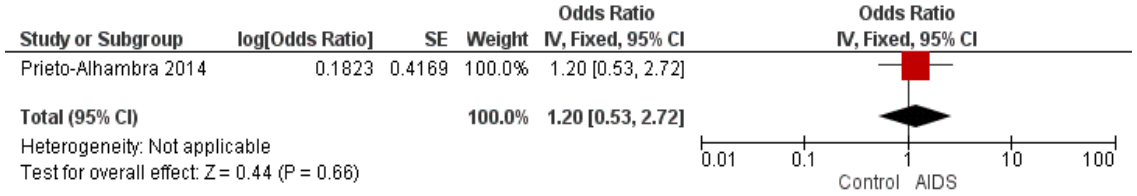


Figura 3. Rischio di frattura valutato tra soggetti con AIDS rispetto agli individui sani.

Broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO)
La **Figura 4** mostra un chiaro incremento del rischio di frattura del 36% nei soggetti con BPCO rispetto agli individui sani.

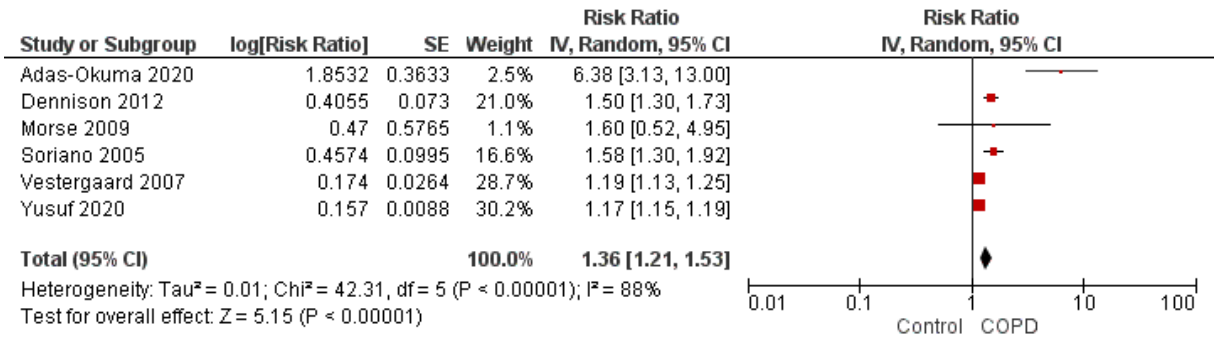


Figura 4. Rischio di frattura valutato tra soggetti con BPCO rispetto ai soggetti sani.

Corticosteroidi
La **Figura 5** mostra un significativo rischio di frattura pari al 23% nei soggetti che fanno uso di corticosteroidi rispetto ai non utilizzatori.

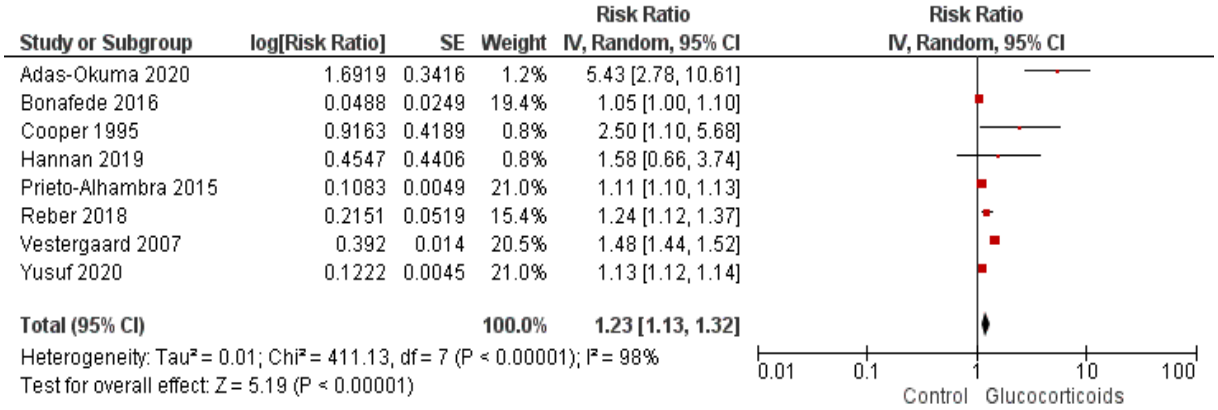


Figura 5. Rischio di frattura valutato tra soggetti che fanno uso di corticosteroidi rispetto ai non utilizzatori.

Diabete

La **Figura 6** mostra un chiaro incremento del rischio di frattura nei soggetti diabetici rispetto ai soggetti sani.

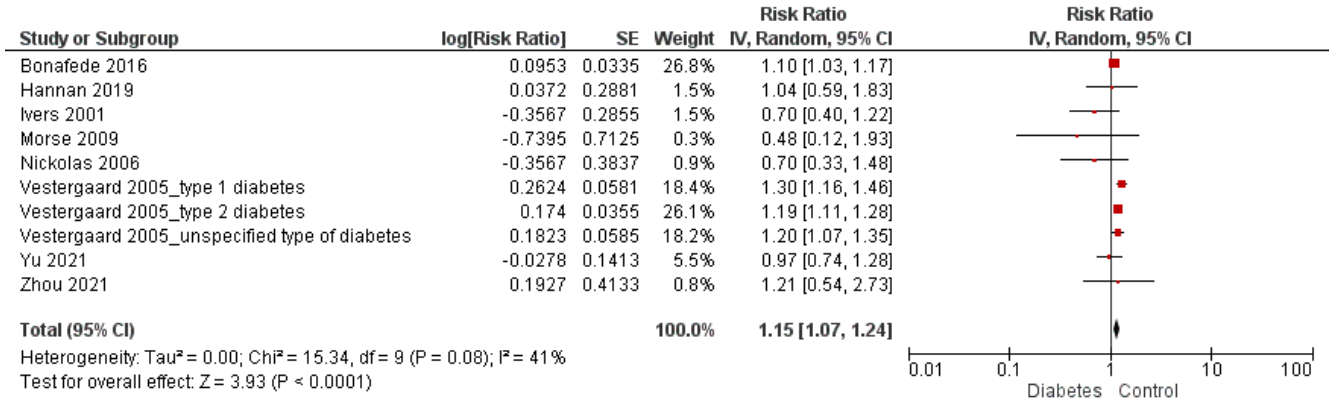


Figura 6. Rischio di frattura valutato tra soggetti diabetici rispetto ai soggetti sani.

Età

La **Figura 7** rivela un significativo rischio di frattura nei soggetti di età 65-74, 75-84 e >85 anni rispettivamente pari a RR 1.20, 1.80 e 2.30 ed in crescita col progressivo incremento dell'età, rispetto alla categoria di riferimento o individui con età 50-64 anni.

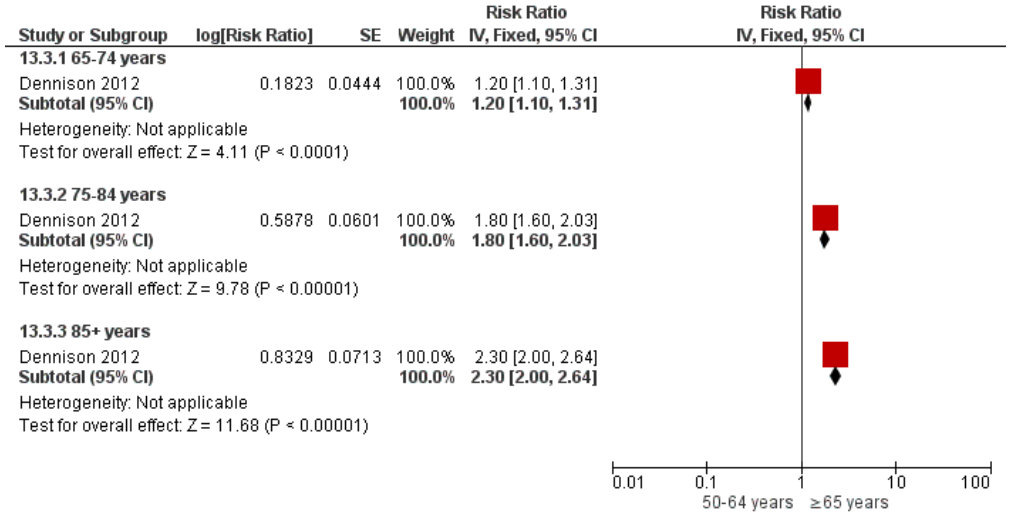


Figura 7. Rischio di frattura valutato tra individui categorizzati in diverse fasce d'età rispetto ai soggetti di età 50-64 anni.

Storia familiare di fratture

La **Figura 8** mostra un forte e significativo aumento del rischio di frattura nei soggetti caratterizzati dalla storia familiare di fratture rispetto al gruppo di controllo.

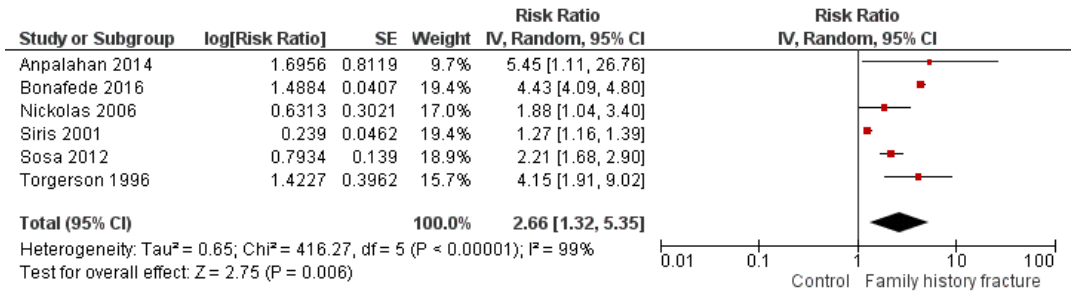


Figura 8. Rischio di frattura valutato tra soggetti caratterizzati dalla storia familiare di fratture rispetto al gruppo di controllo.

Genere

La **Figura 9** mostra un incremento, non significativo, del rischio di frattura confrontando la popolazione delle donne rispetto agli uomini.

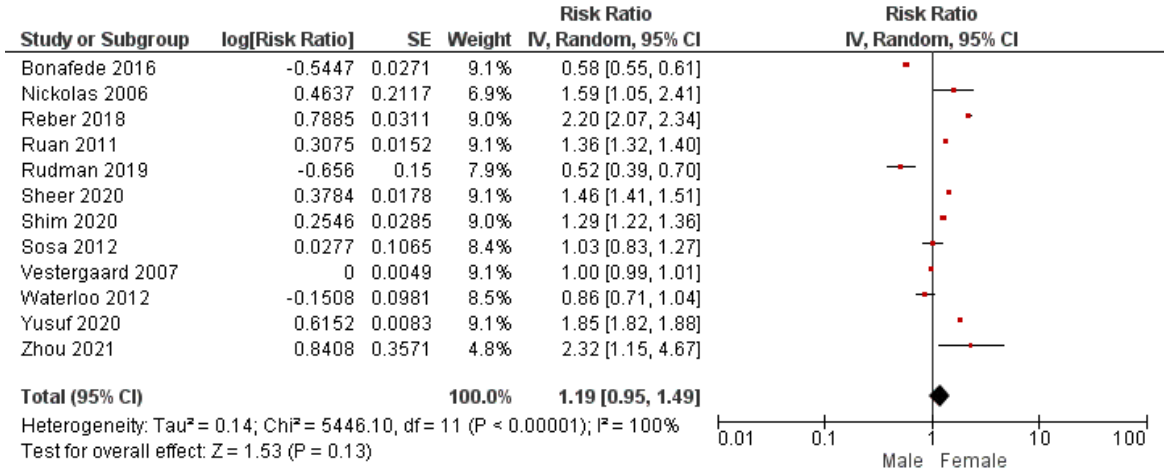


Figura 9. Rischio di frattura confrontando la popolazione delle donne rispetto agli uomini.

Grave disabilità motoria

La **Figura 10** non rivela un aumento del rischio di frattura nei soggetti con grave disabilità motoria (o lesione del midollo spinale) rispetto al gruppo degli individui sani.

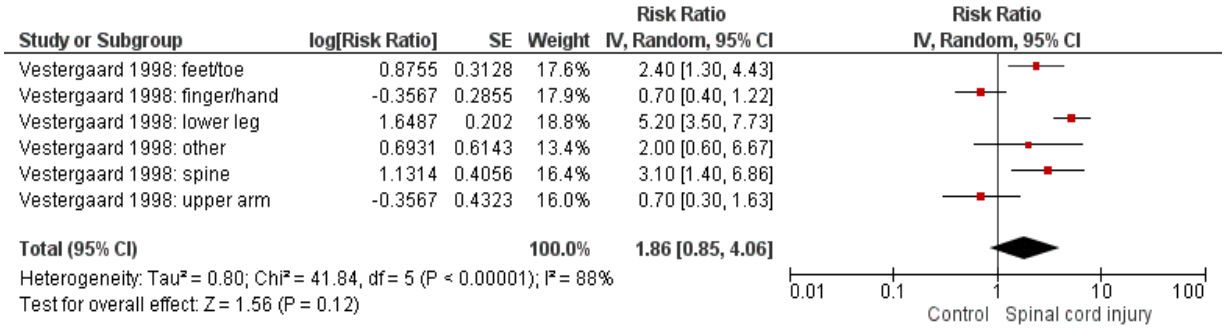


Figura 10. Rischio di frattura valutato tra soggetti con grave disabilità motoria rispetto agli individui sani.

Basso indice di massa corporea (BMI)

La **Figura 11** mostra un significativo incremento del rischio di frattura nei soggetti con basso indice di massa corporea rispetto agli individui normopeso.

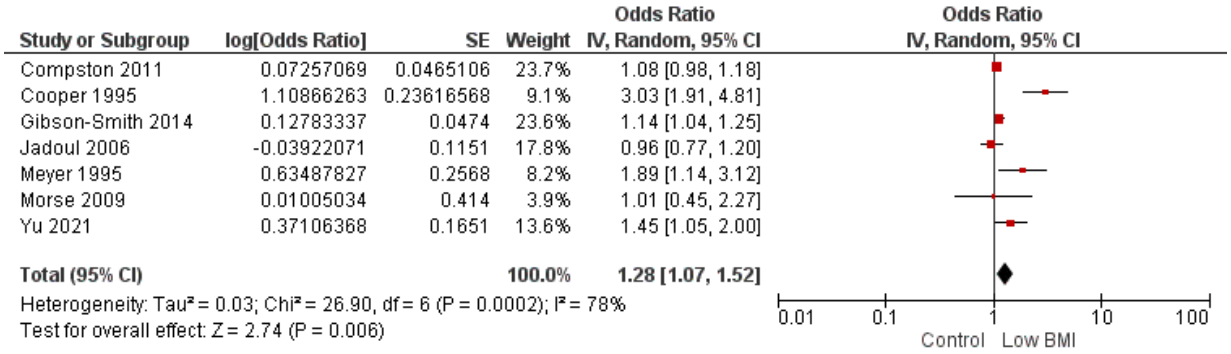


Figura 11. Rischio di frattura valutato tra soggetti con basso indice di massa corporea rispetto agli individui normopeso.

Malattie infiammatorie intestinali

La **Figura 12** mostra un aumentato rischio di qualsiasi frattura pari al 40%, del femore prossimale pari al 30% e vertebrale pari al 70% nei soggetti affetti da malattia infiammatoria intestinale rispetto al gruppo di controllo (o individui sani).

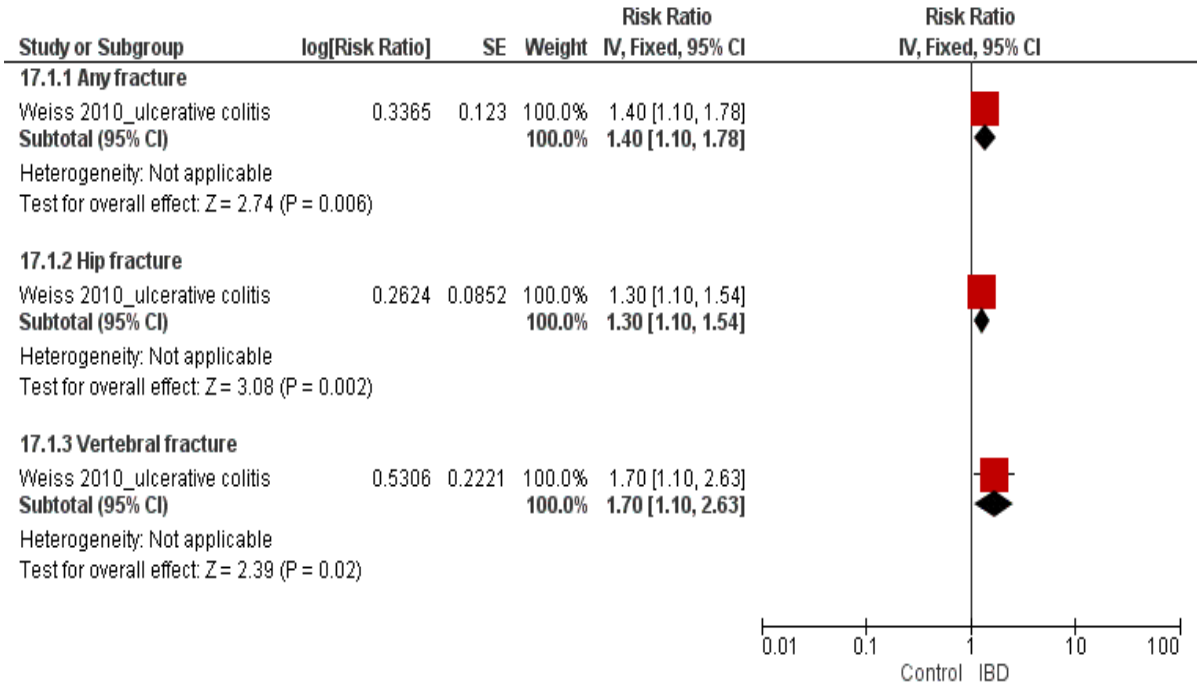


Figura 12. Rischio di frattura valutato tra soggetti caratterizzati da malattia infiammatoria intestinale rispetto al gruppo di controllo.

Malattie autoimmuni

La **Figura 13** rivela un forte incremento del rischio di qualsiasi frattura, frattura del femore prossimale o vertebrale nei soggetti con malattia autoimmune rispetto ai soggetti sani.

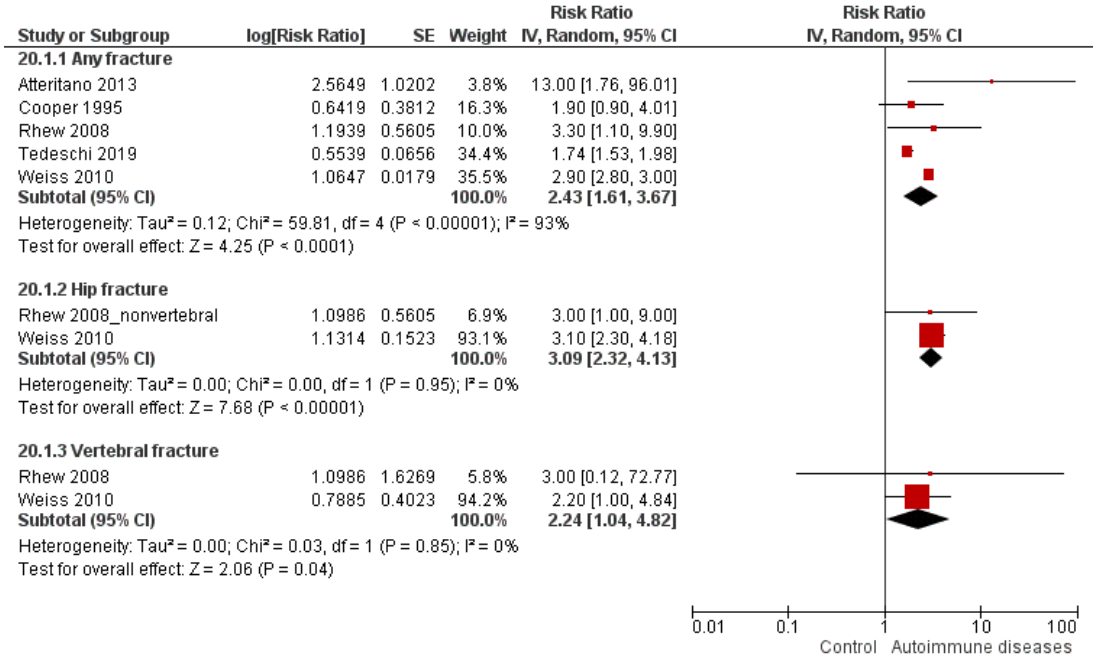


Figura 13. Rischio di frattura valutato nei soggetti con malattie autoimmuni rispetto ai soggetti sani.

Menopausa

La **Figura 14** rivela un chiaro incremento del rischio di frattura nelle donne in menopausa rispetto a donne non in stato menopausale.

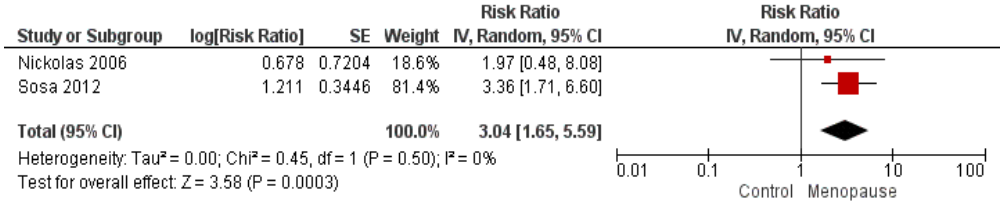


Figura 14. Rischio di frattura valutato nelle donne in menopausa rispetto a donne non in stato menopausale.

Parkinson

La **Figura 15** mostra un chiaro incremento del rischio di qualsiasi frattura pari al 53% e di frattura del femore prossimale pari all'83% nei soggetti con Parkinson rispetto al gruppo di controllo. Al contrario non è evidenziato un significativo aumento del rischio di frattura vertebrale tra soggetti con Parkinson rispetto agli individui sani.

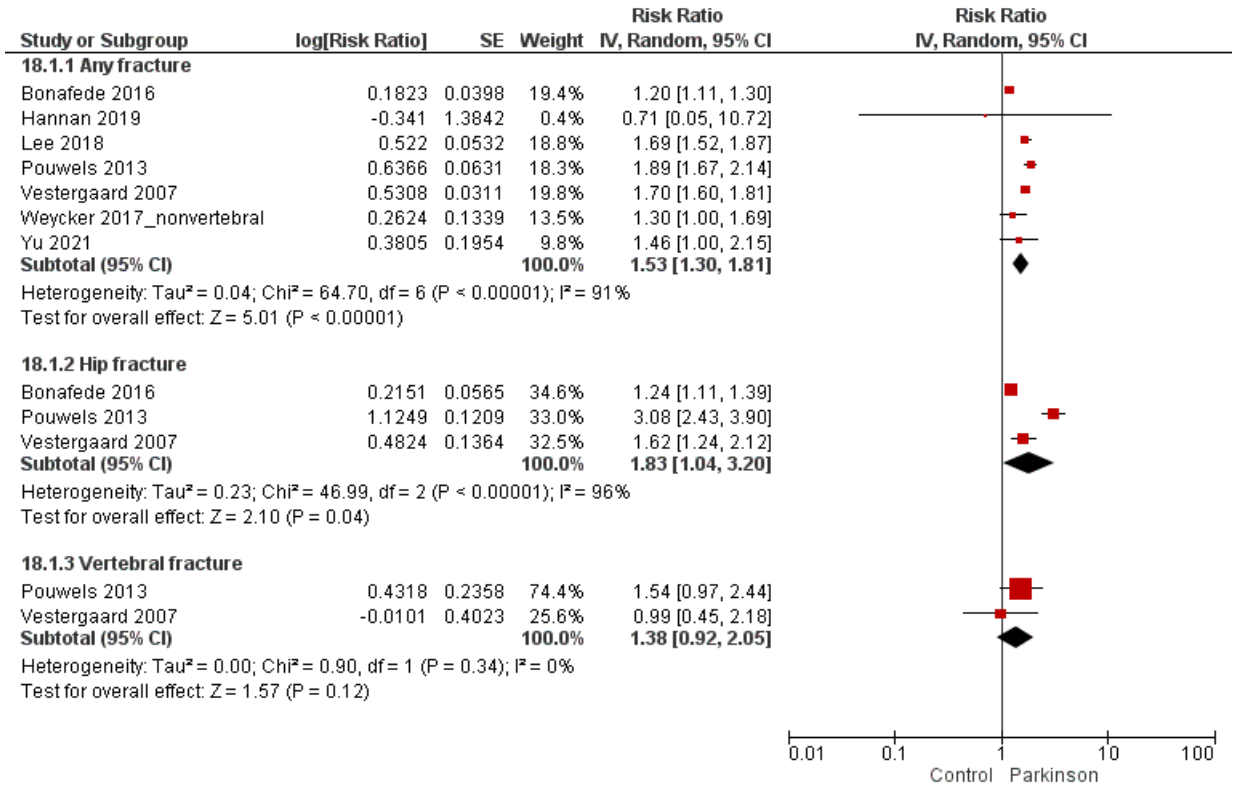
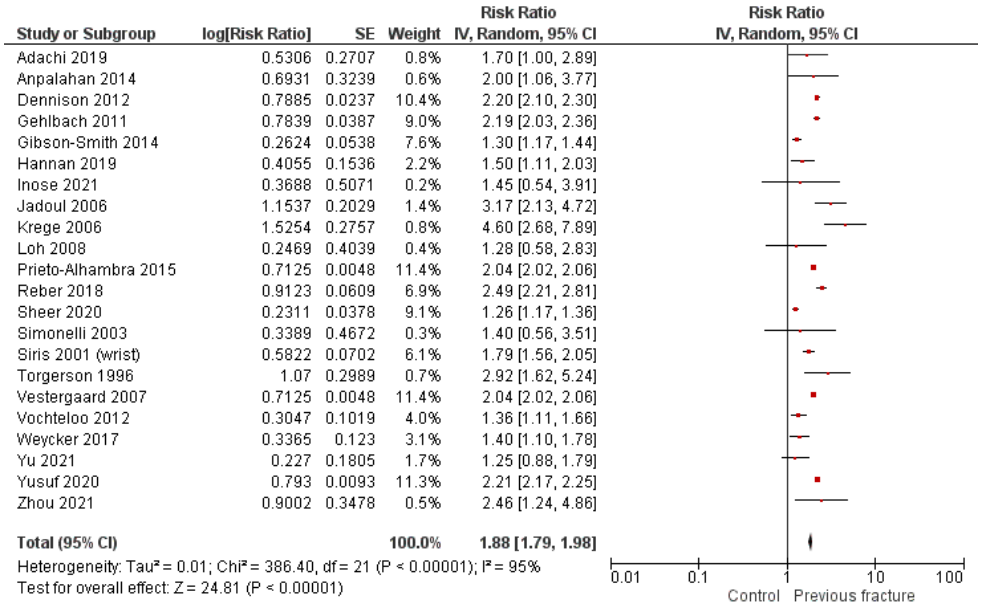


Figura 15. Rischio di frattura valutato tra soggetti con Parkinson rispetto agli individui sani.

Precedenti fratture

La Figura 16A mostra un chiaro incremento del rischio di frattura pari all'88% nei soggetti con precedenti fratture rispetto a soggetti senza storia pregressa di fratture. Inoltre, la Figura 16B mostra un significativo incremento del rischio di frattura considerando le precedenti fratture avvenute entro i due anni precedenti il reclutamento.

A)



B)

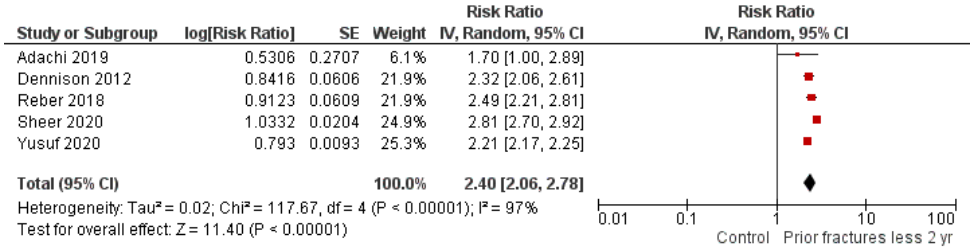


Figura 16. Rischio di frattura valutato tra soggetti con precedenti fratture rispetto agli individui non caratterizzati da A) una storia pregressa di fratture B) nei due anni precedenti il reclutamento.

Precedenti fratture vertebrale e/o del femore prossimale

La **Figura 17** rivela un aumento del rischio di frattura nei soggetti con precedente frattura vertebrale, del femore prossimale, vertebrale e/o del femore prossimale pari rispettivamente al 99%, 61% e 60%. Ciò è confermato dalla stima pooled che rivela un aumento del rischio di frattura del 79% tra soggetti con precedente frattura vertebrale e/o del femore prossimale rispetto al gruppo di controllo.

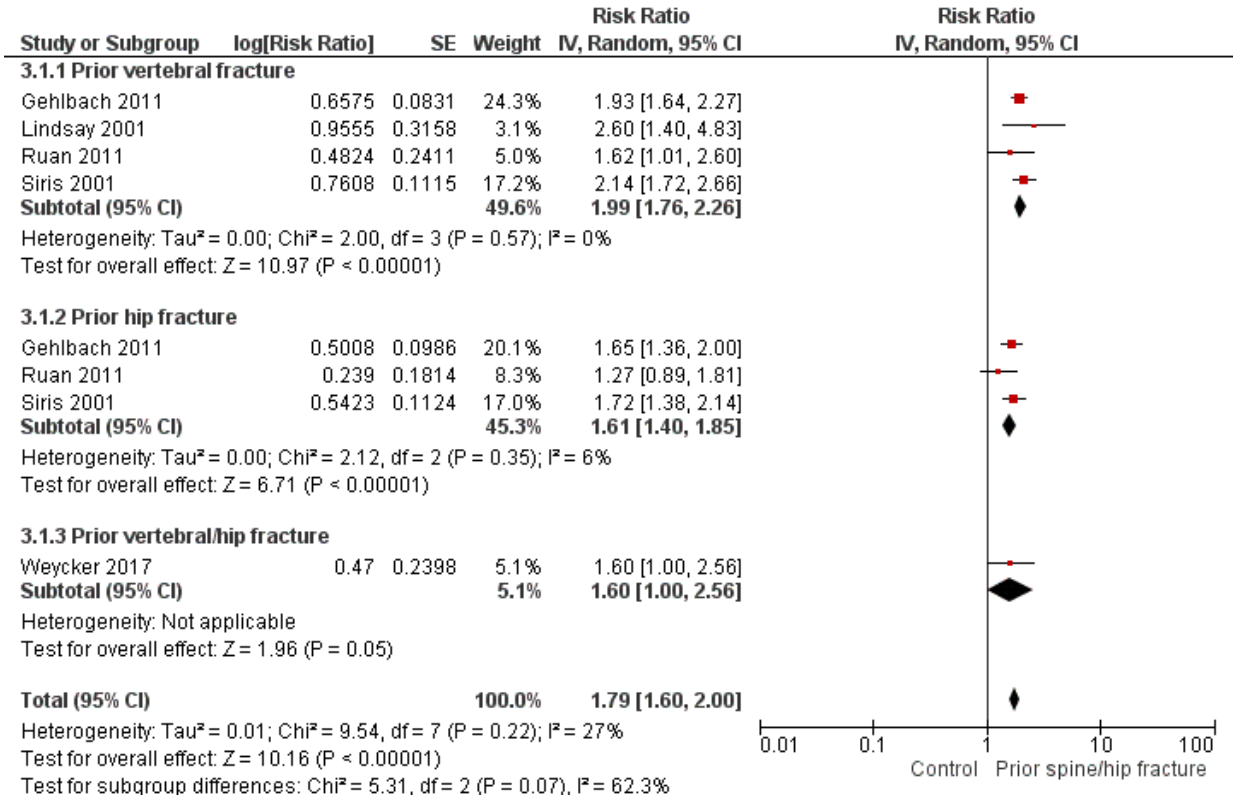


Figura 17. Rischio di frattura valutato tra soggetti con precedente frattura del femore prossimale e/o vertebrale rispetto ai soggetti senza pregressa frattura vertebrale e/o del femore prossimale.

Numero di precedenti fratture

La **Figura 18** rivela un forte aumento del rischio di frattura nei soggetti con una precedente frattura rispetto a coloro senza una storia pregressa di fratture. Il risultato è confermato, mostrando un rischio ancora più elevato, negli individui con due o più precedenti fratture rispetto a soggetti senza una storia pregressa di fratture.

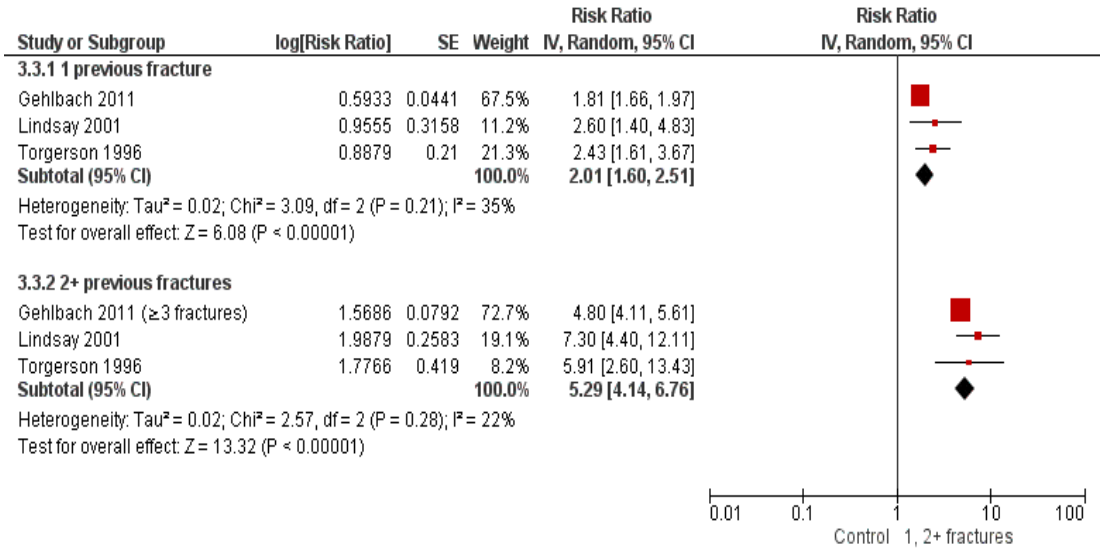


Figura 18. Rischio di frattura valutato tra soggetti con una o più precedenti fratture rispetto ai soggetti senza pregressa frattura.

Demenza (es. morbo di Alzheimer)
La **Figura 19** mostra un significativo incremento del rischio di frattura imminente nei soggetti caratterizzati da Demenza rispetto ad individui sani.

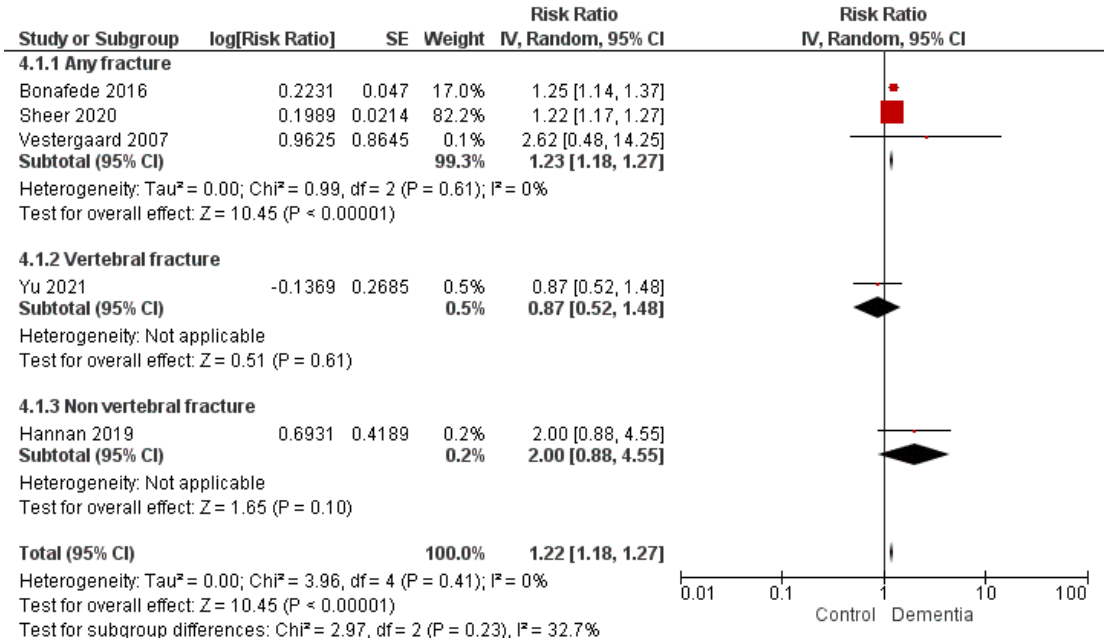


Figura 19. Rischio di frattura valutato tra soggetti con Demenza rispetto a individui sani.

Malattia renale cronica

La Figura 20 rivela un incremento del rischio di frattura imminente nei soggetti caratterizzati da malattia renale cronica rispetto ad individui sani.

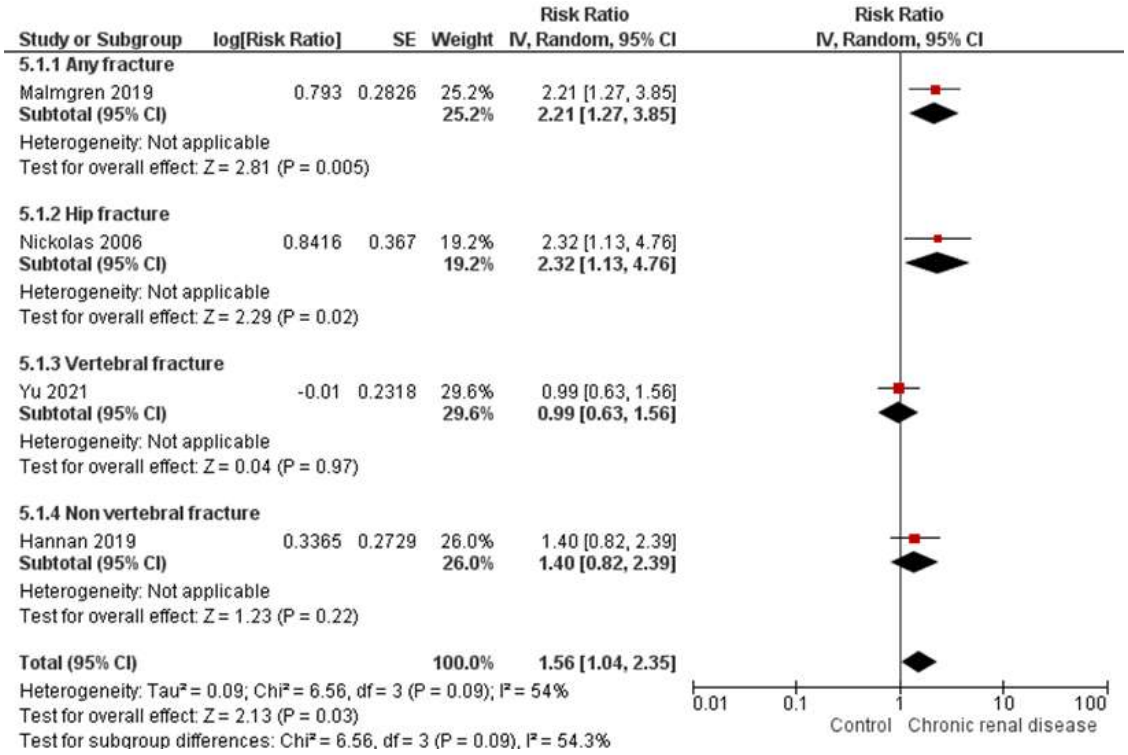


Figura 20. Rischio di frattura valutato tra soggetti con malattia renale cronica rispetto a individui sani.

Oltre all'approccio precedente, è stata effettuata un'analisi con database amministrativi rispetto ai fattori di rischio di rifrattura imminente nei residenti lombardi, ricoverati e dimessi vivi per frattura ossea tra il 2014-2017. Le seguenti stime ottenute possono essere confrontate, con le opportune cautele, alle stime meta-analitiche (vedasi Appendice C).

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
●Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata Alta ○ Nessuno studio incluso	In Appendice D è riportata la qualità degli studi osservazionali selezionati per rispondere al quesito clinico di interesse. Come mostrato in Appendix E risulta una qualità: -molto bassa: blocco ormonale adiuvante, AIDS, BPCO, corticosteroidi, storia familiare di fratture, genere, grave disabilità motoria, basso BMI, malattie autoimmuni, Parkinson, altre precedenti fratture, menopausa; -bassa: età (fascia 65-74 anni, 75-84 e 85+ anni), diabete, malattie infiammatorie intestinali, demenza, malattia renale cronica, precedenti fratture vertebrali/femore prossimale.	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ● Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 485 records. Non sono stati individuati records eleggibili per il dominio d'interesse.	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento o calcolo del rischio di frattura imminente (a 2 anni). Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore dell'intervento.	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 562 records relativi ai costi della valutazione del rischio di frattura (maggiore osteoporotica o del femore prossimale) a 2 anni. Non sono stati individuati records eleggibili per il dominio d'interesse.	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ●Nessuno studio incluso	Le prove relative alle risorse necessarie sono contestualizzate in setting diversi dal nostro, la qualità delle prove risente quindi di limitata trasferibilità (indirectness), e applicabilità al contesto italiano.	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ●Nessuno studio incluso	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 562 records relativi ai costi della valutazione del rischio di frattura (maggiore osteoporotica o del femore prossimale) a 2 anni. Non sono stati individuati records eleggibili per il dominio d'interesse.	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ●Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Non sono stati identificati studi relativi al contesto internazionale e italiano. Nessun impatto.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ●Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 1220 records da cui abbiamo selezionato 1 studio di interesse. Lo studio di Gregson, volto a valutare come la percezione del rischio di frattura possa influenzare i tassi di fratture incidenti a breve termine, ha mostrato come, sebbene l'aumento del rischio di frattura auto-percepito fosse fortemente associato ai tassi di fratture incidenti, solo il 29% dei soggetti che hanno subito una frattura aveva percepito il proprio rischio come aumentato. Le donne in post-menopausa con comorbosità tendono a sottovalutare il proprio rischio, e ciò ha importanti implicazioni per l'educazione sanitaria e il rischio di frattura. L'accurata percezione del rischio da parte del paziente di eventi avversi per la salute promuove una maggiore autonomia e motivazione verso stili di vita legati alla salute, è quindi opportuno che i pazienti prendano coscienza del loro stato di rischio.	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane. Sono stati individuati 1220 records da cui abbiamo selezionato 1 studio di interesse. Nello studio di Cianferotti, volto a valutare la fattibilità e l'efficacia di un modello di cura sistematico per le persone anziane (≥65 anni) ammesse all'ospedale per una frattura dell'anca, ha mostrato come la costituzione di un modello multidisciplinare di assistenza come l'Unità di Frattura si sia dimostrata fattibile in tutti gli 8 centri partecipanti ed in grado di migliorare le procedure diagnostico-terapeutiche nei soggetti anziani con frattura dell'anca, aumentando sia l'appropriatezza che l'aderenza a farmaci anti-osteoporotici finalizzati alla prevenzione secondaria delle fratture.	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	**Non so**
EFFETTI INDESIDERABILI	**Grandi**	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	**Nessuna importante incertezza o variabilità**			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	**Probabilmente a favore dell'intervento**	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Grandi risparmi**	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	**Nessuno studio incluso**
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	**Aumenta l'equità**	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

CONCLUSIONI

Raccomandazione

3.1 Si raccomanda al personale sanitario di considerare attentamente i seguenti fattori di rischio, per la predizione del rischio di frattura imminente risultati sia dalla rassegna sistematica della letteratura che dalla verifica empirica eseguita: età avanzata, pregresse fratture da fragilità (quantificandone il numero e la sede), diabete, malattie autoimmuni (quali artrite reumatoide, artrite psoriasica, sclerodermia, sclerosi multipla, lupus eritematoso sistemico), Parkinson, malattia infiammatoria intestinale, bronco pneumopatia cronico ostruttiva, malattia renale cronica e uso di corticosteroidi; oltre che i seguenti fattori di rischio risultati essere rilevanti dalla sola ricerca sistematica della letteratura: basso BMI, storia familiare di fratture, menopausa, demenza (es. morbo di Alzheimer) [raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa].

3.2 Si suggerisce al personale sanitario di considerare infine i seguenti fattori di rischio ritenuti essere rilevanti dalla sola valutazione empirica effettuata con database amministrativi: genere, AIDS, grave disabilità motoria, altre malattie del connettivo, malattia vascolare periferica, blocco ormonale adiuvante [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa].

Giustificazione

La raccomandazione risulta forte nonostante la qualità delle prove sia molto bassa in quanto dalla ricerca sistematica della lettteratura è emerso come l'intervento, ossia la considerazione dei fattori di rischio da parte del clinico, non comporti alcun danno a carico del paziente, ma può portare solo benefici.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l’implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

È stata riscontrata la necessità di effettuare studi che valutino l’effetto dei fattori di rischio sul rischio di rifrattura, nei soggetti già fratturati.

Bibliografia

Adachi JD, Berger C, Barron R, et al. Predictors of imminent non-vertebral fracture in elderly women with osteoporosis, low bone mass, or a history of fracture, based on data from the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Arch Osteoporos. 2019;14(1), 53. https://doi.org/10.1007/s11657-019-0598-x

Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. Osteoporos Int. 2019;30(1):79-92. doi:10.1007/s00198-018-4732-1

Banefelt J, Åkesson KE, Spångéus A, et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. Osteoporos Int. 2019;30(3):601-609. doi:10.1007/s00198-019-04852-8

Bonafede M, Shi N, Barron R, et al. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. Arch Osteoporos. 2016;11(1):26. doi: 10.1007/s11657-016-0280-5

Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, et al. Evidence from data searches and life-table analyses for gender-related differences in absolute risk of hip fracture after Colles' or spine fracture: Colles' fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in white men. J Bone Miner Res. 2004;19(12):1933-1944. doi:10.1359/JBMR.040917

Hannan MT, Weycker D, McLean RR, et al. Predictors of Imminent Risk of Nonvertebral Fracture in Older, High-Risk Women: The Framingham Osteoporosis Study. JBMR Plus. 2019;3(6):e10129. doi: 10.1002/jbm4.10129

Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, et al. Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int. 2017;28(3):775-780. doi: 10.1007/s00198-016-3868-0

Johnell O, Oden A, Caulin F, et al. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. Osteoporos Int. 2001;12(3):207-214. doi:10.1007/s001980170131

Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2004;15(3):175–179. doi: 10.1007/s00198-003-1514-0

Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 2004;35(2):375-382. doi:10.1016/j.bone.2004.03.024

Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting [published correction appears in Osteoporos Int. 2017 Aug 7;:]. Osteoporos Int. 2017;28(7):2023-2034. doi:10.1007/s00198-017-4009-0

Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 2000;15(4):721-739. doi:10.1359/jbmr.2000.15.4.721

Masud T, Binkley N, Boonen S, et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX®? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. J Clin Densitom. 2011;14(3):194-204. doi:10.1016/j.jocd.2011.05.010

Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. Osteoporos Int. 2017;28(6):1765–1769. doi: org/10.1007/s00198-017-3976-5

Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, et al. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. J Bone Miner Res. 2009;24(7):1299-1307. doi:10.1359/jbmr.090207

Schnell AD, Curtis JR, Saag KG. Importance of Recent Fracture as Predictor of Imminent Fracture Risk. Curr Osteoporos Rep. 2018;16(6):738-745. doi:10.1007/s11914-018-0487-z

Sheer RL, Barron RL, Sudharshan L, et al. Validated prediction of imminent risk of fracture for older adults. Am J Manag Care. 2020;26(3):e91–e97. doi: org/10.37765/ajmc.2020.42641

Söreskog E, Ström O, Spångéus A, et al. Risk of major osteoporotic fracture after first, second and third fracture in Swedish women aged 50 years and older. Bone. 2020;134:115286. doi:10.1016/j.bone.2020.115286

Toth E, Banefelt J, Åkesson K, et al. History of Previous Fracture and Imminent Fracture Risk in Swedish Women Aged 55 to 90 Years Presenting With a Fragility Fracture. J Bone Miner Res. 2020;35(5):861–868. doi: org/10.1002/jbmr.3953

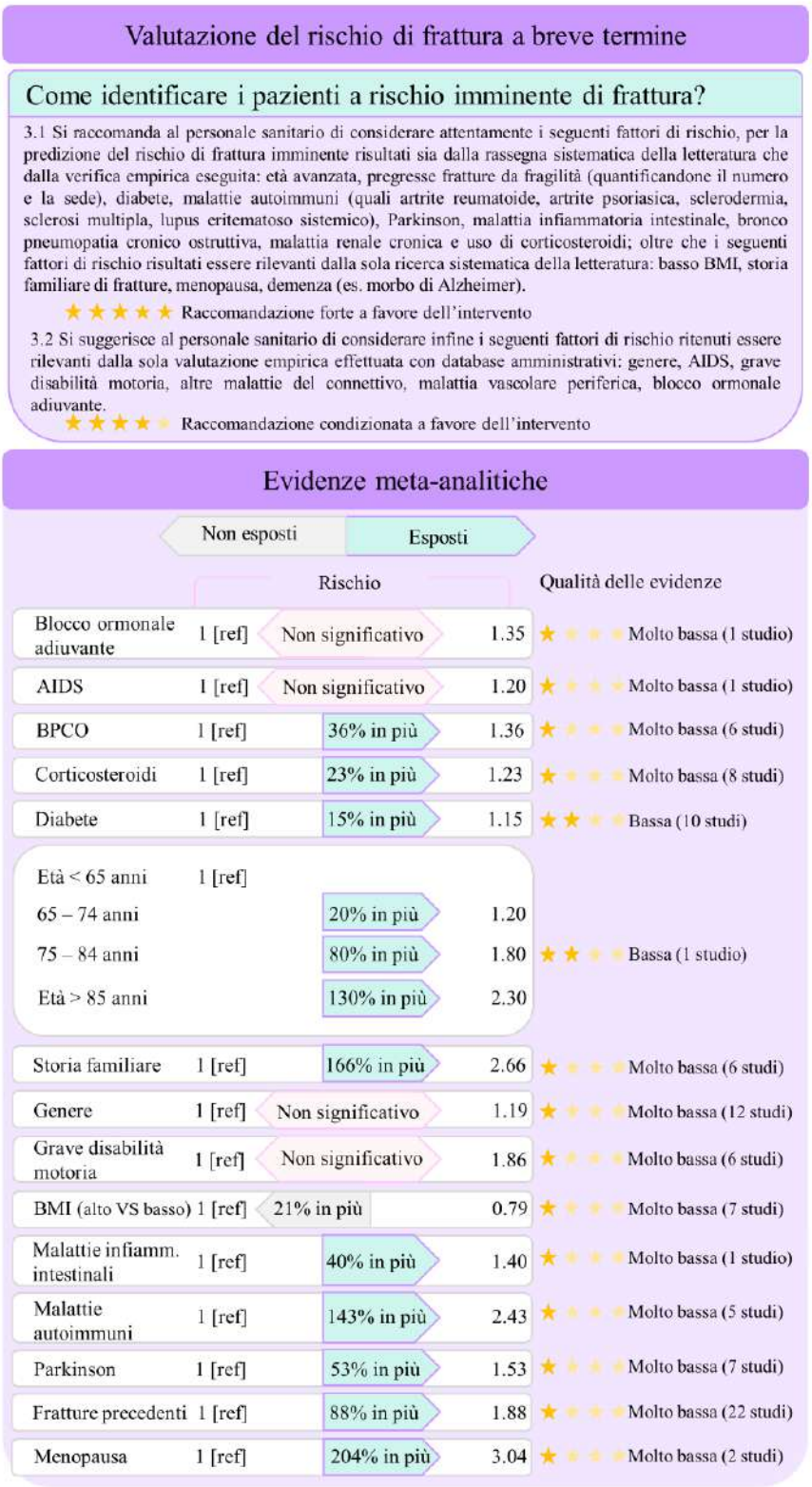
van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. Ann Rheum Dis. 2009;68(1):99-102. doi:10.1136/ard.2008.092775

Weycker D, Edelsberg J, Barron R, et al. Predictors of near-term fracture in osteoporotic women aged ≥65 years, based on data from the study of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2017;28(9):2565-2571. doi:10.1007/s00198-017-4103-3

Cianferotti, L.; Brandi, M.L.;Integrated approach to prevent refracture: The fracture unit project of the ortomed scientific society. Osteoporosis Int. - Volume 26, Issue 1, pp. S57

Gregson CL, Dennison EM, Compston JE, Adami S, Adachi JD, Anderson FA Jr, Boonen S, Chapurlat R, Díez-Pérez A, Greenspan SL, Hooven FH, LaCroix AZ, Nieves JW, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Wyman A, Cooper C; GLOW Investigators. Disease-specific perception of fracture risk and incident fracture rates: GLOW cohort study. Osteoporos Int. 2014 Jan;25(1):85-95. doi: 10.1007/s00198-013-2438-y.

Riassumendo



CQ4. Strategia terapeutica da adottare nei pazienti con frattura da fragilità

Appendice A. Quesito clinico e strategia di ricerca.

Obiettivo: Quale strategia terapeutica, sia a breve che a lungo termine, risulta più efficace nel trattamento del paziente con frattura da fragilità?	
Popolazione	Pazienti con frattura non derivante da un trauma efficiente o non fratturati
Intervento	Sequenzialità trattamento anabolico-anti-riassorbitivo (e viceversa)
Comparatore	Assenza delle condizioni sopra citate
Outcomes	**Critici:** - Densità minerale ossea - Rischio di frattura
Esclusione	Pazienti con trauma maggiore
Strategia di ricerca	Databases: Medline, Embase, Cochrane Library Date: dal 2019 a febbraio 2021 Lingua: Inglese, Italiano Disegno dello studio: RCTs o Revisioni Sistematiche di RCTs
Valutazione di qualità	Valutazione della qualità metodologica: La qualità metodologica di ogni studio sarà effettuata utilizzando lo strumento Cochrane utile a rilevare la presenza di bias e così l'approccio GRADE.
Analisi	Stratificare per sequenzialità di trattamento anti-fratturativo

Al 22 febbraio 2021

MEDLINE SEARCH: 68 articoli

#1:

(((wrist* or colles or radius or articulatio radiocarpea or carpus or carpal or radiocarp* or radial or forearm* or humerus or metacarp* or barton or monteggi* or ulna or ulnar or upper limb* or hip or hips or trochanteric or intertrochanteric or subtrochanteric or femoral neck or femur neck or spine or spinal or vertebra or vertebral or vertebrae or lumbar or shoulder* or glenohumeral or humeroscapular or scapulo humeral or proximal humeral) adj3 fractur*) or (exp hip fractures/ or spinal fractures/ or shoulder fractures/ or osteoporotic fractures/ or exp radius fractures/) or (fractures, bone/ and (exp wrist joint/ or exp spine/ or shoulder/ or shoulder joint/ or hip/))) and (exp osteoporosis/ or (osteoporo* or bone loss*))

#2:

“fragility fracture”[ti] OR “fragility fractures”[ti] OR “low energy fracture”[ti] OR “low energy fractures”[ti] OR “low-energy fracture”[ti] OR “low-energy fractures”[ti] OR “low trauma fracture”[ti] OR “low trauma fractures”[ti] OR “low-trauma fracture”[ti] OR “low-trauma fractures”[ti] OR “low energy trauma”[ti] OR “low-energy trauma”[ti] OR “low level trauma”[ti] OR “low-level trauma”[ti] OR “minor trauma fracture”[ti] OR “minor trauma fractures”[ti] OR “minor-trauma fracture”[ti] OR “minor-trauma fractures”[ti] OR “minor fracture”[ti] OR “minor fractures”[ti] OR “minor-fracture”[ti] OR “minor-fractures”[ti] OR “osteoporotic fracture”[ti] OR “osteoporotic fractures”[ti]

#3:

#1 OR #2

#4

switch*[tiab] OR sequen*[tiab] OR “after therapy”[tiab] OR pretreated[tiab] OR “pre-treated”[tiab] OR “previous treated”[tiab] or “previous treatment”[tiab] OR pretreatment[tiab] OR “pre-treatment”[tiab] OR “prior treated”[tiab] OR “prior treatment”[tiab] OR transition*[tiab] OR follow*[tiab] OR after[ti]

#5

teriparatide[ti] OR romosozumab[ti] OR risedronate[ti] OR denosumab[ti] OR alendronate[ti] OR zoledronate[ti] OR bisphosphonate*[ti] OR anabolic[ti] OR antiresorptive[ti]

#6

#4 AND #5

#7

#3 AND #6

#8

#7 Filters: Humans, from 2019 - 2021

EMBASE search: 159 articles

#1:
'wrist fracture'/exp OR 'hip fracture'/exp OR 'spine fracture'/exp OR 'shoulder fracture'/exp OR 'fragility fracture'/exp OR 'radius fracture'/exp OR ((wrist* OR colle* OR radius OR 'articulatio radiocarpea' OR carpus OR carpal OR radiocarp* OR radial OR forearm* OR humerus OR metacarp* OR barton OR monteggi* OR ulna OR ulnar OR 'upper limb' OR 'upper limbs' OR hip OR hips OR trochanteric OR intertrochanteric OR subtrochanteric OR 'femoral neck' OR 'femur neck' OR spine OR spinal OR vertebra* OR lumbar OR shoulder* OR glenohumeral OR humeroscapular OR 'scapulo humeral' OR 'proximal humeral') NEAR/3 fractur*):ab,ti OR ('fracture'/exp AND ('wrist'/exp OR 'hip'/exp OR 'spine'/exp OR 'shoulder'/exp OR 'wrist injury'/de OR 'shoulder injury'/exp OR 'hip injury'/exp OR 'spine injury'/exp)) AND ('osteoporosis'/exp OR osteoporo*:ab,ti OR 'bone loss':ab,ti)

#2:
'fragility fracture'/exp

#3:
'low energy fracture'/exp

#4:
'low trauma fracture'/exp

#5:
'low energy trauma'/exp

#6:
“fragility fracture”:ti OR “fragility fractures”:ti OR “low energy fracture”:ti OR “low energy fractures”:ti OR “low-energy fracture”:ti OR “low-energy fractures”:ti OR “low trauma fracture”:ti OR “low trauma fractures”:ti OR “low-trauma fracture”:ti OR “low-trauma fractures”:ti OR “low energy trauma”:ti OR “low-energy trauma”:ti OR “low level trauma”:ti OR “low-level trauma”:ti OR “minor trauma fracture”:ti OR “minor trauma fractures”:ti OR “minor-trauma fracture”:ti OR “minor-trauma fractures”:ti OR “minor fracture”:ti OR “minor fractures”:ti OR “minor-fracture”:ti OR “minor-fractures”:ti OR “osteoporotic fracture”:ti OR “osteoporotic fractures”:ti

#7:
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8

switch*:ti,ab OR sequen*:ti,ab OR “after therapy”:ti,ab OR pretreated:ti,ab OR “pre-treated”:ti,ab OR “previous treated”:ti,ab or “previous treatment”:ti,ab OR pretreatment:ti,ab OR “pre-treatment”:ti,ab OR “prior treated”:ti,ab OR “prior treatment”:ti,ab OR transition*:ti,ab OR follow*:ti,ab OR after:ti

#9

teriparatide:ti OR romosozumab:ti OR risedronate:ti OR denosumab:ti OR alendronate:ti OR zoledronate:ti OR bisphosphonate*:ti OR anabolic:ti OR antiresorptive:ti

#10

#8 AND #9

#11

#7 AND #10

#12

#11 AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

COCHRANE SEARCH: 154 articles

1:

((wrist* or colle* or radius or "articulatio radiocarpea" or carpus or carpal or radiocarp* or radial or forearm* or humerus or metacarp* or barton or monteggi* or ulna or ulnar or "upper limb" or "upper limbs" or hip or hips or trochanteric or intertrochanteric or subtrochanteric or "femoral neck" or "femur neck" or spine or spinal or vertebra* or lumbar or shoulder* or glenohumeral or humeroscapular or "scapulo humeral" or "proximal humeral") near/3 fractur*):ti,ab or [mh "hip fractures"] or [mh "spinal fractures"] or [mh "shoulder fractures"] or [mh "osteoporotic fractures"] or [mh "radius fractures"] or ([mh "bone fractures"] and ([mh "wrist joint"] or [mh spine] or [mh shoulder] or [mh "shoulder joint"] or [mh hip])) and ([mh osteoporosis] or (osteoporo* or "bone loss" OR fragility):ti,ab)

#2:

MeSH descriptor: [Osteoporotic Fractures] explode all trees

#3:

MeSH descriptor: [Fractures, Spontaneous] explode all trees

#4:

(fragility fracture):ti OR (fragility fractures):ti OR (low energy fracture):ti OR (low energy fractures):ti OR (low-energy fracture):ti OR (low-energy fractures):ti OR (low trauma fracture):ti OR (low trauma fractures):ti OR (low-trauma fracture):ti OR (low-trauma fractures):ti OR (low energy trauma):ti OR (low-energy trauma):ti OR (low level trauma):ti OR (low-level trauma):ti OR (minor trauma fracture):ti OR (minor trauma fractures):ti OR (minor-trauma fracture):ti OR (minor-trauma fractures):ti OR (minor fracture):ti OR (minor fractures):ti OR (minor-fracture):ti OR (minor-fractures):ti OR (osteoporotic fracture):ti OR (osteoporotic fractures):ti OR (pathologic fracture):ti OR (pathological fractures):ti

#5:

#1 OR #2 OR #3 OR #4

#6

switch*:ti,ab OR sequen*:ti,ab OR “after therapy”:ti,ab OR pretreated:ti,ab OR “pre-treated”:ti,ab OR “previous treated”:ti,ab or “previous treatment”:ti,ab OR pretreatment:ti,ab OR “pre-treatment”:ti,ab OR “prior treated”:ti,ab OR “prior treatment”:ti,ab OR transition*:ti,ab OR follow*:ti,ab OR after:ti

#7

teriparatide:ti OR romosozumab:ti OR risedronate:ti OR denosumab:ti OR alendronate:ti OR zoledronate:ti OR bisphosphonate*:ti OR anabolic:ti OR antiresorptive:ti

#8

#6 AND #7

#9

#5 AND #8

#10

#9 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Dec 2021

Per le search strategy dedicate ai domini di Valori e Accettabilità/Fattibilità far riferimento al Quesito 1.

Appendice B. Tabelle delle caratteristiche degli studi inclusi ed esclusi.

Study	**Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis (Cosman 2016)** **Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension (Miyuachi 2019)**
Study type	The Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis (FRAME) was an international, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial (ClinicalTrials.gov number, NCT01575834)
Number of studies/ number of participants	N= 7180 (492 for the Japanese subgroup analysis)
Countries and Settings	218 location
Funding	This study was sponsored by Amgen Inc. and UCB Pharma
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Cosman 2016: Age [mean (SD)]: Romosozumab group: 70.9 (7.0); Placebo group: 70.8 (6.9) Gender (% F): 100% Ethnicity (% Hispanic): Romosozumab group: 39.8%; Placebo group: 39.4% Miyuachi 2019 Age [mean (SD)]: Romosozumab group: 71.3 (6.8); Placebo group: 70.4 (6.6) Gender (% F): 100% Ethnicity (% Japanese): 100%

Patient characteristics	Ambulatory postmenopausal **women**, 55 to 90 years of age, with a T score of −2.5 to −3.5 at the total hip or femoral neck were eligible for participation. Patients had to have at least two vertebrae in the L1 through L4 region and at least one hip that could be evaluated by means of dual-energy x-ray absorptiometry. Women who had a history of hip fracture, any severe or more than two moderate vertebral fractures, a history of metabolic bone disease or conditions affecting bone metabolism, osteonecrosis of the jaw, a 25-hydroxyvitamin D level of less than 20 ng per milliliter, current hypercalcemia or hypocalcemia, or recent use of drugs affecting bone metabolism (within defined washout periods) were excluded. Miyuachi 2019 implemented a subgroup analysis with the same endpoints within the Japanese full analysis set.
Intervention	Women were randomly assigned, in a 1:1 ratio, with the use of an interactive voice-response system, to receive romosozumab (n= 3589, n=247 for the subgroup analysis) in a blinded fashion at a dose of 210 mg or placebo (n=3591, n=245 for the subgroup analysis). Randomization was stratified according to age (<75 years vs. ≥75 years) and prevalent vertebral fracture (yes vs. no). Romosozumab or placebo was administered subcutaneously once monthly for 12 months, followed by open-label denosumab at a dose of 60 mg (Prolia, Amgen), which was administered subcutaneously every 6 months for an additional 12 months
Outcomes	The coprimary end points were the cumulative incidences of new vertebral fracture at 12 months and at 24 months. Prespecified secondary end points included the cumulative incidence of clinical fracture (a composite of nonvertebral fracture and symptomatic vertebral fracture), nonvertebral fracture, major nonvertebral fracture, new or worsening vertebral fracture, hip fracture, major osteoporotic fracture, and multiple new or worsening vertebral fractures at 12 months and at 24 months.

Study	**Improvement of cancellous bone microstructure in patients on teriparatide following alendronate pretreatment** **Fahrleitner-Pammer 2016**
Study type	Post hoc analysis from a prospective teriparatide study (ClinicalTrials.gov: NCT00191893)
Number of studies/ number of participants	N= 45
Countries and Settings	Two study centers in Graz, Austria, and Prague, Czech Republic
Funding	Astrid Fahrleitner-Pammer has received speaker fees/research grants from Amgen, Eli Lilly, Genzyme, GSK, Novartis, Roche, Servier, and Takeda. David Burr served as a consultant for Agnovos and Abt Associates; has received grants from Eli Lilly and Amgen. Harald Dobnig has received speaker fees from Eli Lilly. Jan Stepan received speaker fees from Eli Lilly and Roche and was supported by the project for conceptual development of research organization 00023728 (Institute of Rheumatology, Prague).
Duration of study	24 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean]: treatment naive group: 67.6 years, alendronate pretreated group: 69.2 years Gender (% F): 100% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	The study population consisted of ambulatory postomenopausal women with osteoporosis at either the total hip or lumbar spine (T-score < -2.5) and who were aged at least 55 years. Patients were excluded if they had a history of any secondary cause of osteoporosis, malignant neoplasm in the previous 5-years, nephrolithiasis or urolithiasis in the previous 2 years, abnormal thyroid function, active liver disease, impaired renal function, treatment with androgens or other anabolic steroids, treatment with vitamin D > 50.000 IU/week or active vitamin D analogs, or treatment with raloxifene, calcitonin, fluoride, progestins, estrogens, estrogen analogs, agonists or antagonists, selective estrogen receptor modulator, tibolone, systemic corticosteroids, or bisphosphonates or other than alendronate in the previous 3 years.

Intervention	Of the total enrolled patients, 29 had been treated previously with alendronate, calcium, and vitamin D for a minimum duration of 33 months, and 16 were naive to osteoporosis treatment. During the 24-month study period, all patients self-administered once-daily subcutaneous injections of teriparatide 20 mg; additionally, all patients received daily calcium 1000 mg and vitamin D3 400-1200 IU.
Outcomes	- To investigate the effects of teriparatide on cancellous bone microstructure, either with or without alendronate pretreatment - To examine the correlations between bone markers and microstructure in patients pretreated with alendronate as a means to predict patient response to treatment

Study	**Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab** **Kendler 2019**
Study type	Phase 2, international, multicenter, randomized, placebo-controlled study (ClinicalTrials.gov, NCT00896532)
Number of studies/ number of participants	N= 35
Countries and Settings	USA
Funding	This study was funded by Amgen Inc., Astellas, and UCB Pharma
Duration of study	36 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Placebo group: 64.9 (5.3), Denosumab group: 65.7 (6.7) Gender (% F): 100% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	The study population consisted of postmenopausal **women** aged 55-85 years with a low BMD (T-score of ≤ -2.0 and ≥ -3.5 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck). Key exclusion criteria were history of vertebral fracture or fragility fracture of the wrist, humerus, hip, or pelvis after 50 years of age; history of metabolic bone disease; and a serum level of 25-hydroxyvitamin D < 20 ng/mL.
Intervention	Participants were first randomly assigned (1:1:1:1:1:1:1:1) to double-blind treatment with placebo or one of five SC regimens of romosozumab (70 mg or 140 mg or 210 mg QM, or 140 mg or 210 mg every 3 months [Q3M]), open-label oral alendronate 70 mg weekly (QW), or SC teriparatide 20 μg daily for 12 months. Thereafter, participants in the romosozumab and placebo groups continued their assigned treatment for an additional 12 months. **At month 24, participants entered a 12-month extension period and were re-randomized (1:1) within their treatment groups to double-blind treatment with SC denosumab 60 mg (n=16) or placebo (n=19) every 6 months (Q6M).** Women in the alendronate group switched to SC romosozumab 140 mg QM at month 12, were

	randomized in the denosumab extension period, and completed the study at month 36. Women in the teriparatide group ended study participation at month 12. Women who were initially randomized to placebo or romosozumab and completed the extension at month 36 were eligible to enter a 12-month second-course period with SC romosozumab 210 mg QM through month 48. As participants in the alendronate and teriparatide groups did not participate in the second-course period, they were not included in the present analysis. Throughout the study, all women were instructed to take calcium (≥ 1 g) and vitamin D (≥800 IU) daily.
Outcomes	- The percentage change from month 0 in BMD at the lumbar spine, total hip, and femoral neck, and bone turnover markers - Safety analyses of a second course of romosozumab following 12 months of denosumab or placebo together with calcium and vitamin D

Study	**T-Score as an Indicator of Fracture Risk During Treatment With Romosozumab or Alendronate in the ARCH Trial** **Cosman 2020**
Study type	Post hoc analysis was based on ARCH (Clinical Trial NCT01631214), a phase 3, multicenter, international, randomized, active-controlled, double-blind study
Number of studies/ number of participants	N=3465
Countries and Settings	317 study location
Funding	The study was funded by Amgen Inc., Astellas, and UCB Pharma
Duration of study	2 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Romosozumab group: 74.1 (7.5), Alendronate group: 74.0 (7.4) Gender (% F): 100% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Postmenopausal **women** with osteoporosis
Intervention	Patients were randomized 1:1 to receive monthly s.c. romosozumab 210 mg (n=1739) or weekly oral alendronate 70 mg (n=1726) for 12 months. After completion of the double-blind study period, all patients received open-label weekly oral alendronate 70 mg through end of study, blinded to initial treatment assignment. Patients received daily calcium and vitamin D
Outcomes	Primary endpoints for ARCH were incidence of new vertebral fracture through 24 months and clinical fracture at primary analysis and secondary endpoints included incidence of nonvertebral and hip fractures. This report is focused on results from the post hoc analyses that evaluated mean BMD and corresponding mean T-score changes,

	and the relationships between T-scores after 1 year of romosozumab or alendronate and subsequent fracture incidence.

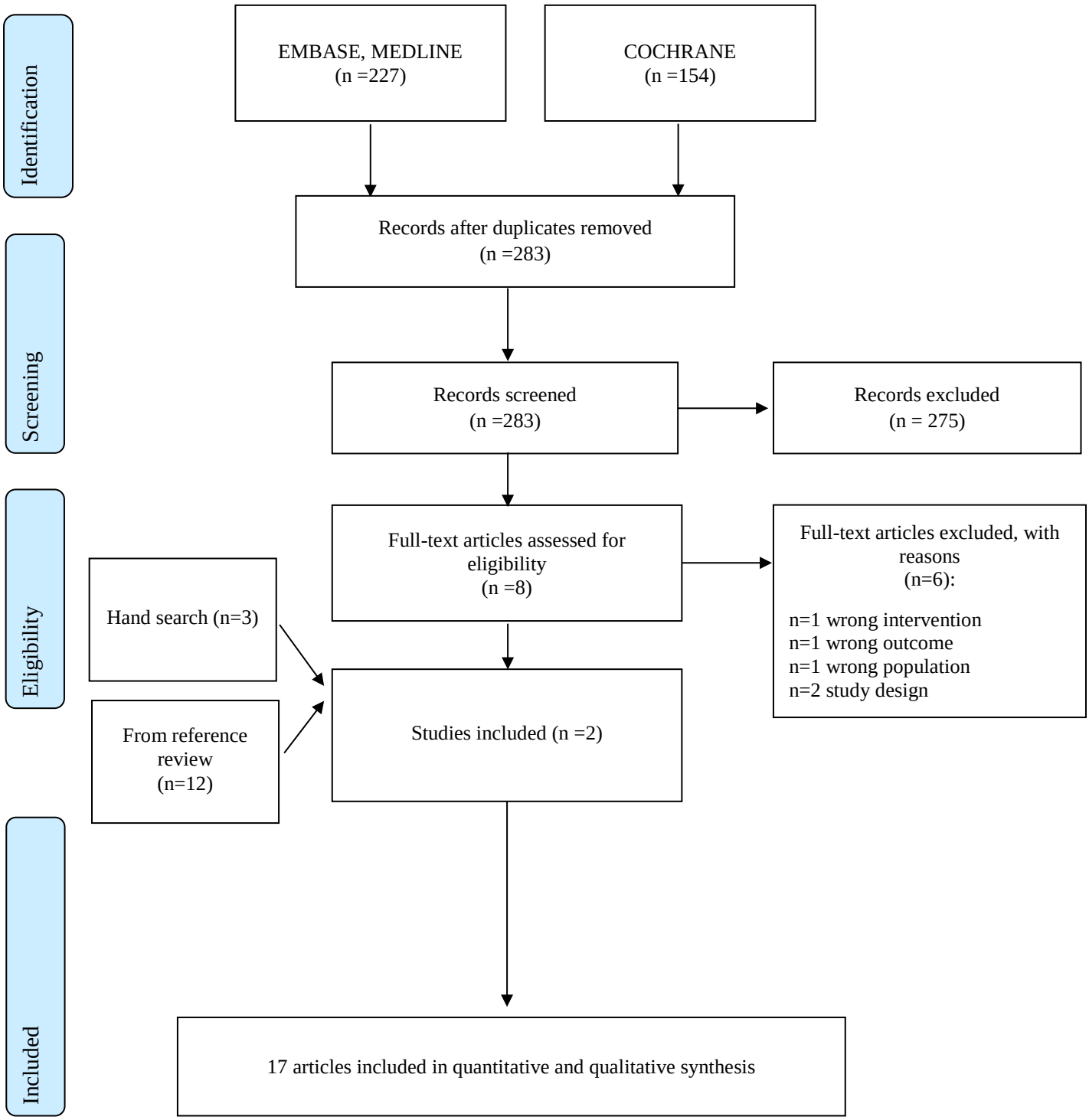
Tabella con motivi di esclusione

1	Cosman F. ANABOLIC THERAPY AND OPTIMAL TREATMENT SEQUENCES FOR PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS AT HIGH RISK FOR FRACTURE. Endocr Pract. 2020 Mar 11. doi: 10.4158/EP-2019-0596. Epub ahead of print. PMID: 32160046.	STUDY DESIGN
2	Park, Chan Ho & Yoo, Jun-Il & Choi, Chang & Suh, You-Sung. (2020). The Impact of Switching from Short-Term Teriparatide Treatment to Denosumab Therapy Compared with Denosumab Alone for Patients with Osteoporotic Hip Fracture: A 1-Year Follow-up Study. 10.21203/rs.3.rs-37191/v1.	WRONG OUTCOME
3	Miyauchi A, Hamaya E, Yang W, Nishi K, Libanati C, Tolman C, Shimauchi J. Romosozumab followed by denosumab in Japanese women with high fracture risk in the FRAME trial. J Bone Miner Metab. 2020 Oct 15. doi: 10.1007/s00774-020-01147-5. Epub ahead of print. PMID: 33057807.	STUDY DESIGN
4	Lau EMC, Dinavahi R, Woo YC, Wu CH, Guan J, Maddox J, Tolman C, Yang W, Shin CS. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in East Asian patients: a subanalysis of the phase III, randomized ARCH study. Osteoporos Int. 2020 Apr;31(4):677-685. doi: 10.1007/s00198-020-05324-0. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32047951; PMCID: PMC7075830.	WRONG POPULATION
5	Tamechika SY, Sasaki K, Hayami Y, Ohmura SI, Maeda S, Iwagaitsu S, Naniwa T. Patient satisfaction and efficacy of switching from weekly bisphosphonates to monthly minodronate for treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese patients with systemic rheumatic diseases: a randomized, clinical trial. Arch Osteoporos. 2018 Jun 13;13(1):67. doi: 10.1007/s11657-018-0451-7. PMID: 29904824.	OUT OF SCOPE
6	Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, Gielen E, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. J Bone Miner Res. 2019 Mar;34(3):419-428. doi: 10.1002/jbmr.3622. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30508316.	ALREADY INCLUDED

Appendice C. Evidence synthesis Results

SELEZIONE DEGLI STUDI

Figure 1. Flow Chart of study selection



Il Quesito Clinico di interesse è volto ad identificare la strategia terapeutica migliore da somministrare ai pazienti fratturati o a rischio di sperimentare una frattura da fragilità.

I clinici coinvolti nel Panel hanno fornito un supporto, anche in termini di letteratura, che ha permesso di individuare, tramite hand search, una revisione sistematica, di cui si sono considerati eleggibili 13 articoli, e 4 pubblicazioni relative a clinical trial. Inoltre, poiché la pubblicazione più recente risultava datata al 2019, è stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 2019 al 22 Febbraio 2021, da cui si sono individuati 381 records. Al fine di esaminare la miglior evidenza scientifica possibile, si sono considerati eleggibili i soli articoli relativi a clinical trial o revisioni sistematiche (n=2).
Sono state, così, individuate, in totale, 19 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto.

Il presente Quesito Clinico si pone come principali obiettivi i) la valutazione del cambiamento nella BMD rispetto al baseline e ii) del rischio di frattura, a seguito di uno switch nella strategia terapeutica, passando da trattamento anabolico ad anti-riassorbitivo o viceversa.

A causa dell'alta eterogeneità riscontrata in letteratura rispetto alle diverse strategie farmacologiche, si riportano di seguito le sequanzialità analizzate, e le relative pubblicazioni identificate:

ANABOLICO – ANTI-RIASSORBITIVO

1. Romosozumab - Denosumab vs Placebo - Denosumab (Cosman 2016, Lewiecki 2019, Miyauchi 2019, Prince 2005)

2. Teriparatide - Denosumab vs Teriparatide – Alendronato o Minodronato (Niimi 2018)

3. Romosozumab - Alendronato vs Solo alendronato (Cosman 2020, Saag 2017)

4. Anabolico - Anti-riassorbitivo vs Anabolico-placebo (Black 2005, Kendler 2019)

ANTI-RIASSORBITIVO – ANABOLICO

1. Anti-riassorbitivo - Teriparatide vs Placebo - Teriparatide (Obermayer-Pietsch 2008, Middleton 2007, Fahrleitner-Pammer 2016)

2. Anti-riassorbitivo – Teriparatide vs solo Anti-riassorbitivo (Gonnelli 2016)

3. Anti-riassorbitivo – Anabolico (Romosozumab o Teriparatide) (Langdhal 2017)

4. Anti-riassorbitivo (Risedronato vs Alendronato) - Teriparatide (Miller 2008)

5. Anti-riassorbitivo (Risedronato, Alendronato, Etidronato, Non bisfosfonato) - Teriparatide (Boonen 2008)

CONFRONTO DIRETTO (Leder 2015)

CRITICI

1. Test della DXA

Sequenza: Anabolico – anti-riassorbitivo

1. Romosozumab - Denosumab vs Placebo - Denosumab

Per la comparazione di interesse sono state trovate 3 pubblicazioni (Cosman 2016, Lewiecki 2019, Miyauchi 2019) relative al FRAME Study, in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6, 12 e 24 mesi dallo switch.

Nella popolazione studiata, il 21.7% e 21.8% dei pazienti, a cui è stato somministrato rispettivamente Romosozumab o placebo in prima fase, presentava precedenti fratture non vertebrali, mentre il 18.7% e 18% presentava precedenti fratture vertebrali. In particolare, rispettivamente per i due gruppi (Romosozumab o placebo in prima fase), il 13.8% e il 14.1% ha sperimentato una sola frattura vertebrale precedente, e il 4.1% e il 4.6% due fratture vertebrali precedenti. Nel sottogruppo relativo alle sole donne giapponesi (Miyuachi 2019), tali percentuali si alzano rispettivamente a 14.3% e 19%, e 4.5% e 4.9% per una o due fratture vertebrali precedenti.

Dalla Tabella 1 e Figura 1 emerge un incremento della BMD rispetto al baseline più marcato nel gruppo di pazienti a cui è stato somministrato trattamento anabolico seguito da anti-riassorbitivo rispetto al gruppo a cui in prima linea è stato somministrato placebo. Gli studi di Lewiecki 2019 e Miyauchi 2019 hanno riportato una differenza statisticamente significativa ($p<0.001$) a 12 e 24 mesi per tutti e 3 i siti in cui è stata valutata la BMD (colonna vertebrale, femore prossimale, collo del femore).

First author, Year	**Months from baseline**	**Months from switch**	**Comparative LS BMD change from baseline (mean%)**			**Comparative TH BMD change from baseline (mean%)**			**Comparative FN BMD change from baseline (mean%)**		
			Intervention group	**Control group**	**p-value**	**Intervention group**	**Control group**	**p-value**	**Intervention group**	**Control group**	**p-value**
Intervention group: Romo to Dmab; Control group: placebo to Dmab											
Cosman 2016			N=65	N=61		N=66	N=62		N=66	N=62	
FRAME Study	18	6	15.1	3.3		8.4	1.6		6.7	-0.2	
	24	12	17.6	5.0		8.8	2.9		6.6	0.6	
Lewiecki 2019			N=3169	N=3176		N=3237	N=3256		N=3237	N=3256	
Extension of	24	12	16.6	5.5	P < 0.001	8.5	3.2	P < 0.001	7.3	2.3	P < 0.001
FRAME study	36	24	18.1	7.5	P < 0.001	9.4	4.2	P < 0.001	8.2	3.4	P < 0.001
Miyauchi 2019			N=205	N=190		N=205	N=200		N=205	N=200	
Subgroup	24	12	20.2	7.3	P < 0.001	7.9	2.9	P < 0.001	7.8	3.6	P < 0.001
analysis of			N=207	N=195		N=218	N=210		N=218	N=210	
FRAME Study	36	24	22.1	9.5	P < 0.001	8.7	4.5	P < 0.001	8.6	4.4	P < 0.001

Tabella 1. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6, 12 e 24 mesi dallo switch da Romosozumab o placebo, a Denosumab.

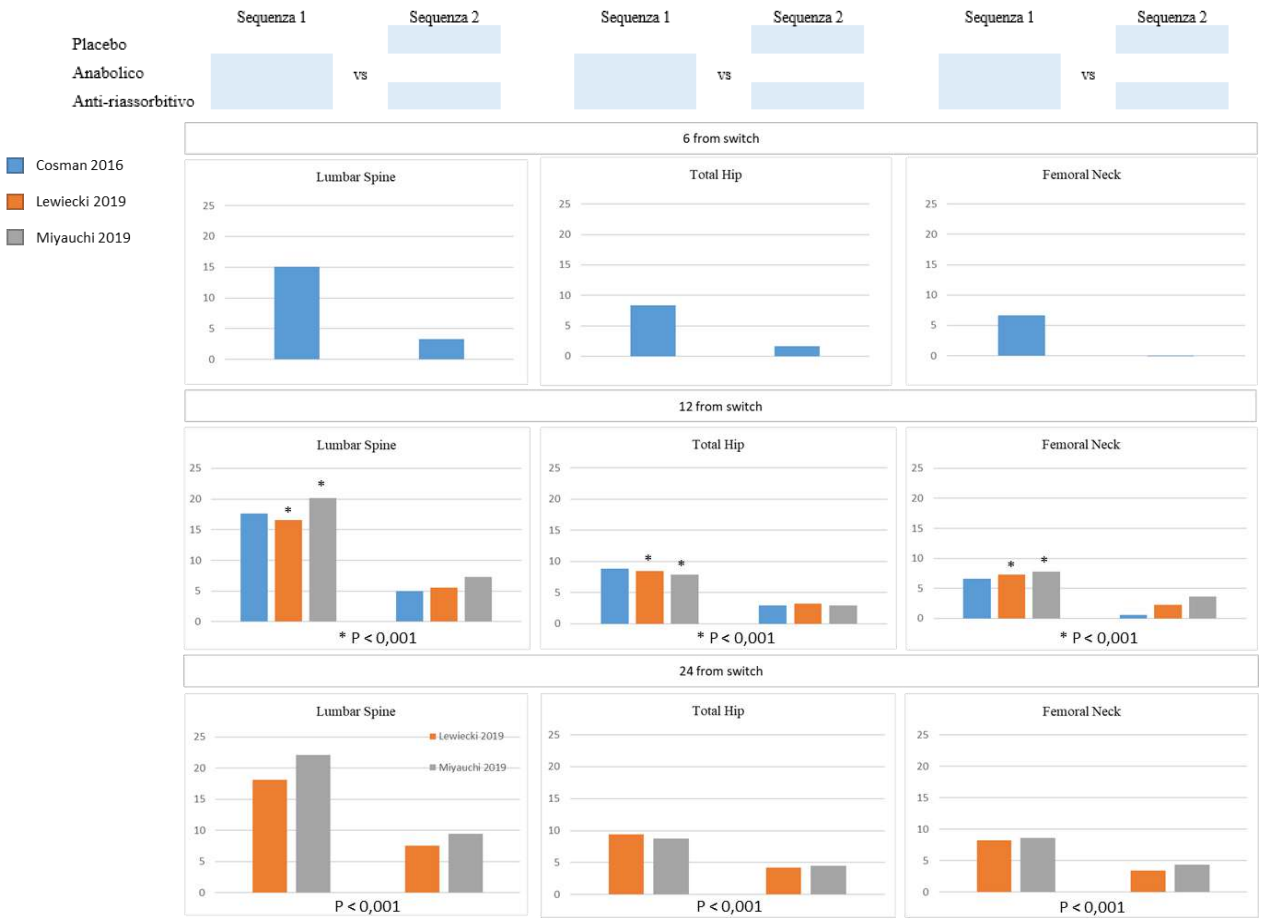


Figura 1. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6, 12 e 24 mesi dallo switch da Romosozumab o placebo, a Denosumab.

2. Teriparatide - Denosumab vs Teriparatide – Alendronato o Minodronato

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Niimi 2018) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 12 mesi dallo switch.

Nella popolazione studiata, rispettivamente per il gruppo di pazienti trattati in seconda fase con Denosumab, Alendronato o Minodronato, il 71%, 63%, 65% presentava precedenti fratture vertebrali; il 15%, 17% e 27% precedenti fratture del femore prossimale, con una differenza fra i gruppi statisticamente significativa (p=0.06); il 6%, 9% e 5% precedenti fratture del femore distale, e 1%, 1% e 3% precedenti fratture dell'omero prossimale.

Dalla Tabella 2 e Figura 2 emerge un incremento della BMD rispetto al baseline più marcato nel gruppo di pazienti a cui è stato somministrato trattamento anabolico (Teriparatide) seguito da Denosumab rispetto al gruppo di pazienti a cui in seconda linea è stato somministrato Alendronato o Minodronato per entrambi i siti in cui è stata valutata la BMD (colonna vertebrale e collo del femore). Lo studio riporta una differenza statisticamente significativa a livello della colonna vertebrale (p<0.01).

First author, Year	**Months from baseline**	**Months from switch**	**Comparative LS BMD change from baseline (mean%)**				**Comparative TH BMD change from baseline (mean%)**			**Comparative FN BMD change from baseline (mean%) Additional information**			
			Group 1	**Group 2**	**Group 3**	**p-value**	**Group 1**	**Group 2**	**p-value**	**Group 1**	**Group 2**	**Group 3**	**p-value**
Group 1: Teriparatide to Dmab; Group 2: Teriparatide to ALN; Group 3: Teriparatide to minodronate													
Niimi 2018		12	N=100 4.3 ± 3.5	N=100 1.3 ± 5.1	N=100 0.5 ± 4.6	P < 0.01 *				N=100 1.4 ± 3.4	N=100 0.7 ± 4.6	N=100 0.2 ± 4.6	P=0.16

* Dmab vs Mino or ALN

Tabella 2. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 12 mesi dallo switch da trattamento anabolico ad anti-riassorbitivo.

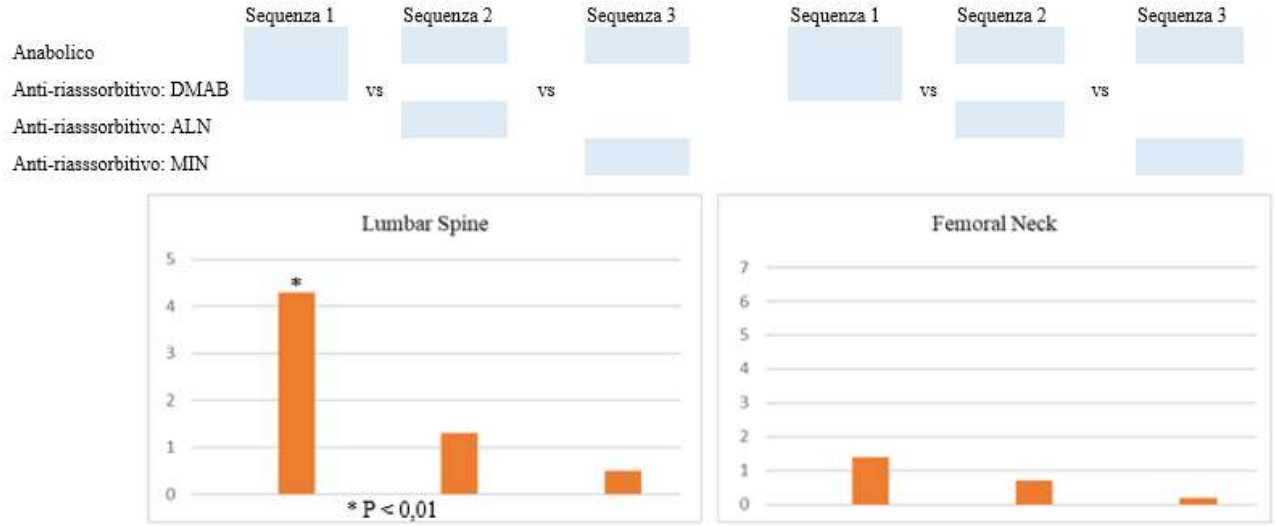


Figura 2. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 12 mesi dallo switch da trattamento anabolico ad anti-riassorbitivo.

3. Romosozumab - Alendronato vs Solo alendronato

Per la comparazione di interesse sono state trovate 2 pubblicazioni (Cosman 2020, Saag 2017) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato rispettivamente valutato a 12 e 30 mesi dallo switch.

I soggetti inclusi nello studio sono soggetti fratturati, di cui, il 37% e il 38% rispettivamente per il gruppo a cui in prima fase è stato somministrato Romosozumab o Alendronato, presentava precedenti fratture vertebrali, e il 9% precedenti fratture del femore prossimale.

Dalla Tabella 3 e Figura 3 emerge un incremento della BMD rispetto al baseline più marcato nel gruppo di pazienti a cui è stato somministrato trattamento anabolico in prima fase rispetto al gruppo di pazienti trattati solo con alendronato. Lo studio di Cosman 2020 riporta differenze statisticamente significative per tutti e 3 i siti in cui è stata valutata la BMD ($p<0.001$).

First author, Year	**Months from baseline**	**Months from switch**	**Comparative LS BMD change from baseline (mean%)**				**Comparative TH BMD change from baseline (mean%)**			**Comparative FN BMD change from baseline (mean%) Additional information**			
			Group 1	**Group 2**	**Group 3**	**p-value**	**Group 1**	**Group 2**	**p-value**	**Group 1**	**Group 2**	**Group 3**	**p-value**
Group 1: Romosozumab to ALN; Group 2: only ALN													
Saag 2017 * *Extension of ARCH study*	36	24	N=2046 14.9	N=2047 8.5		P < 0.001	N=2046 7.0	N=2047 3.6	P < 0.001	N=2046 5.9	N=2047 2.7		P < 0.001
Cosman 2020 *Post-hoc analysis of ARCH Study*	24	12	N=1739 15.5 ± 0.4	N=1726 7.3 ± 0.3			N=1739 7.3 ± 0.2	N=1726 3.5 ± 0.2		N=1739 6.1 ± 0.4	N=1726 2.3 ± 0.3		

Tabella 3. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 12 e 30 mesi dallo switch da Romosozumab ad Alendronato o trattamento con solo Alendronato.

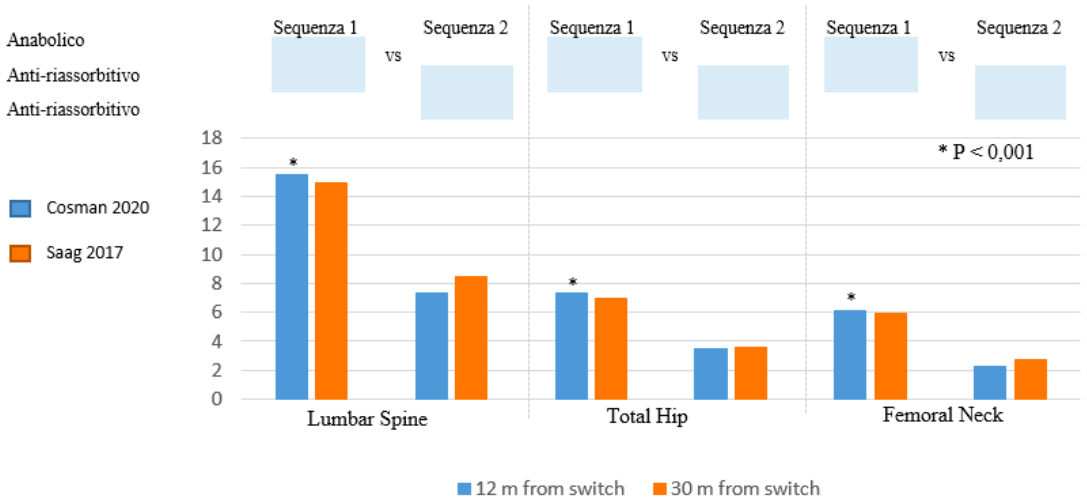


Figura 3. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 12 e 30 mesi dallo switch da Romosozumab ad Alendronato o trattamento con solo Alendronato.

4. Anabolico - Anti-riassorbitivo vs Anabolico-placebo

Per la comparazione di interesse sono state trovate 2 pubblicazioni (Black 2005, Kendler 2019) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 12 mesi dallo switch, rispettivamente per le sequenze Teriparatide-Bisfosfonati/Teriparatide-placebo (Black 2005) e Romosozumab-Denosumab/Romosozumab-placebo (Kendler 2019).

Nella popolazione analizzata dallo studio di Black 2005, il 50.8% e il 45% di soggetti presentava precedenti fratture cliniche, rispettivamente per il gruppo di pazienti trattati con anti-riassorbitivo o placebo in seconda fase. Lo studio di Kendler 2019, invece, considera una popolazione di pazienti non fratturati.

Dalla Tabella 4 e Figura 4 emerge un incremento della BMD rispetto al baseline più marcato nel gruppo di pazienti a cui, a seguito del trattamento con anabolico, è stato somministrato un farmaco anti-riassorbitivo e non il placebo.

First author, Year	**Months from baseline**	**Months from switch**	**Comparative LS BMD change from baseline (mean%)**		**Comparative TH BMD change from baseline (mean%)**		**Comparative FN BMD change from baseline (mean%)**	
			Intervention group	**Control group**	**Intervention group**	**Control group**	**Intervention group**	**Control group**
Intervention group: PTH to BisP; Control group: PTH to placebo								
Black 2005 *PATH study*	24	12	N=12 12.1	N=7 4.0	N=12 4.0	N=7 0.0	N=12 4.0	N=7 1.0
Intervention group: Romosozumab to Dmab; Control group: Romosozumab to placebo								
Kendler 2019	24-36	0-12	N=16 2.5 ± 1.5	N=19 -9.1 ± 1.6	N=16 2.0 ± 1.3	N=19 -5.3 ± 2.0	N=16 1.3 ± 1.3	N=19 -4.3 ± 2.3

Tabella 4. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 12 mesi dallo switch da trattamento anabolico-anti-riassorbitivo o anabolico-placebo.

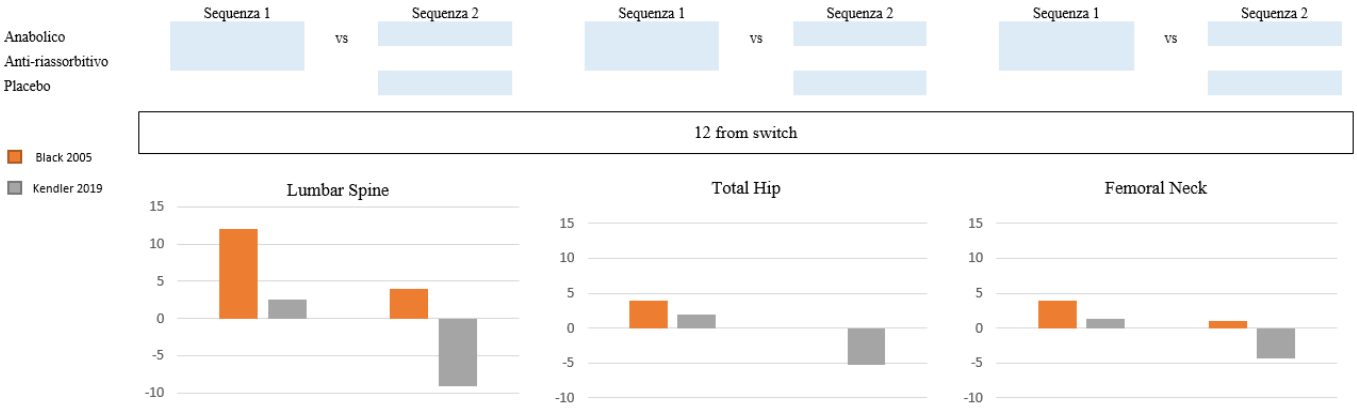


Figura 4. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 12 mesi dallo switch da trattamento anabolico-anti-riassorbitivo o anabolico-placebo.

Anti-riassorbitivo - Anabolico

1. Anti-riassorbitivo - Teriparatide vs Placebo - Teriparatide

Per la comparazione di interesse sono state trovate 3 pubblicazioni (Obermayer-Pietsch 2008, Middleton 2007, Fahrleitner-Pammer 2016) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6, 12, 18 e 24 mesi dallo switch, rispettivamente da Bisfosfonati o placebo a Teriparatide (Obermayer-Pietsch 2008, Middleton 2007) o, nello specifico, da Alendronato o placebo a Teriparatide (Fahrleitner-Pammer 2016).

Le popolazioni analizzate da Obermayer-Pietsch 2008 e Middleton 2007 comprendono i soli soggetti con almeno una frattura da fragilità vertebrale o non vertebrale, mentre nei criteri di inclusione riportati da Fahrleitner-Pammer 2016 non viene citata la presenza di una precedente frattura osteoporotica.

Dalla Tabella 5 e Figura 5 emergono chiare evidenze che il trattamento con anti-riassorbitivo in prima linea sia più efficace in termini di incremento della BMD rispetto ai valori registrati al baseline dal momento dello switch a Teriparatide rispetto al placebo. Tali risultati mostrano, infatti, come il farmaco anabolico, assunto in seconda fase a seguito del trattamento con anti-riassorbitivo, riduca l'effetto del primo sull'incremento della BMD.

Tabella 5. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6,12,18 e 24 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo o placebo ad anabolico.

First author, Year	**Duration from switch**	**Comparative LS BMD change from baseline (mean%)**			**Comparative TH BMD change from baseline (mean%)**			**Comparative FN BMD change from baseline (mean%)**		
		Intervention group	**Control group**	**p-value**	**Intervention group**	**Control group**	**p-value**	**Intervention group**	**Control group**	**p-value**
Intervention group: ALN to Teriparatide; Control group: treatment naive to Teriparatide										
Fahrleitner-Pammer 2016		N=29	N=16							
	12	1.1	6.2	P=0.004						
	24	5.3	10.2	P=0.077						
Intervention group: BisP or AR to TPTD; Control group: no trt to TPTD										
Middleton 2007		N=38	N=14		N=38	N=14				
	12	9.0	7.8	P=0.54	1.0	-0.3	P=0.36			
	18	9.8	6.1	P=0.30	2.8	1.3	P=0.44			
Obermayer-Pietsch 2008 *EUROFORS Study*		N=134	N=84		N=134	N=84		N=134	N=84	
	6	3.5	5.8	P < 0.001	-0.3	0.5		-0.3	1.2	P < 0.05
	12	6.6	9.3	P < 0.001	0.6	1.8	P < 0.05	1.1	2.2	
	18	8.6	11.1	P < 0.01	0.6	2.7	P < 0.05	2.1	3.1	
	24	10.2	13.1	P < 0.01	2.3	3.8	P < 0.01	3.4	4.8	

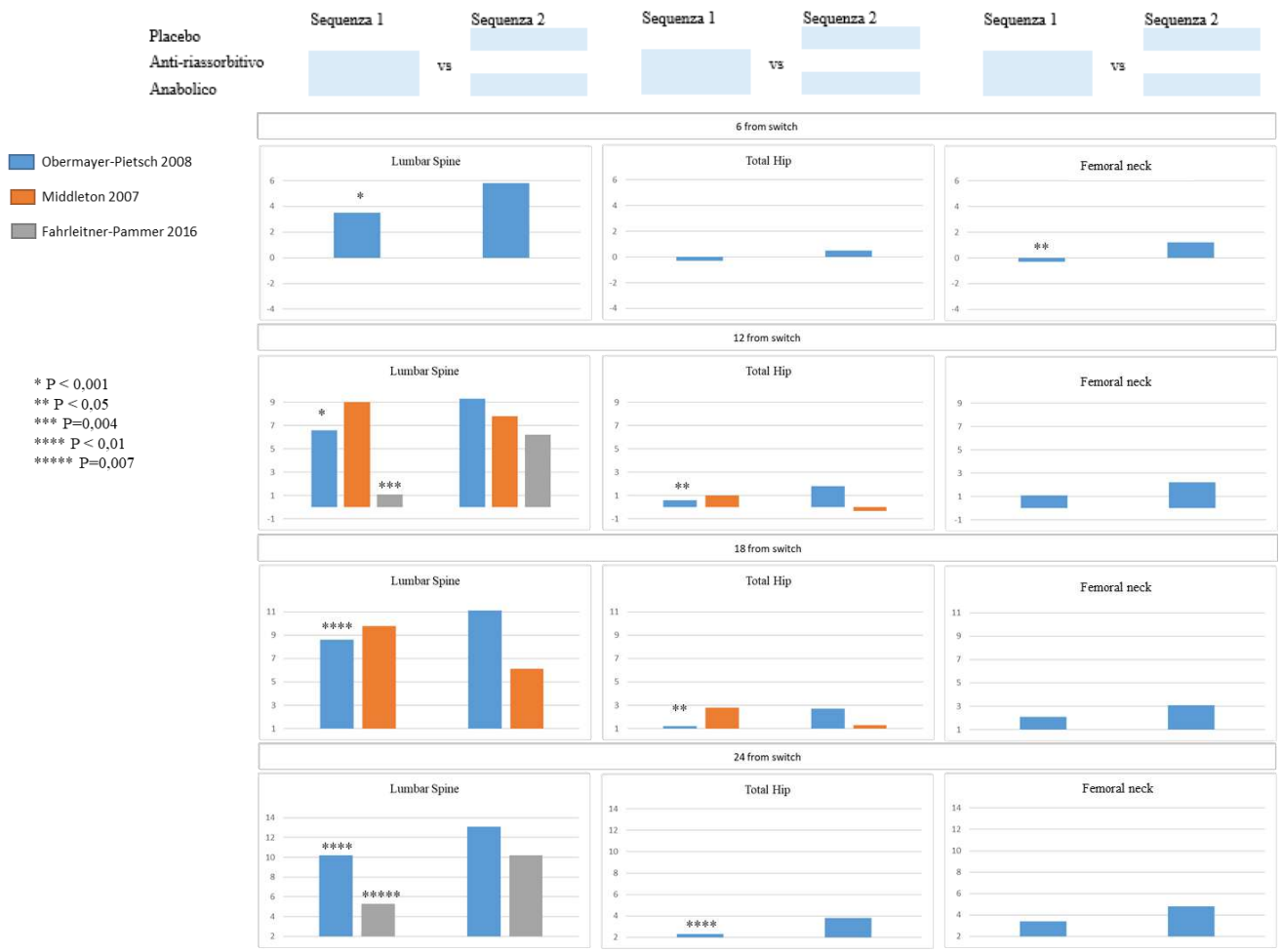


Figura 5. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6,12,18 e 24 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo o placebo ad anabolico.

2. Anti-riassorbitivo – Teriparatide vs solo Anti-riassorbitivo

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Gonnelli 2016) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6 e a 12 mesi dallo switch da anti-riassorbitivo a Teriparatide, o di nuovo anti-riassorbitivo.

In questa popolazione sono state escluse tutte le donne che presentavano una frattura clinica nei 3 mesi precedenti allo studio.

Dalla Tabella 6 e Figura 6 emerge come, nel gruppo sottoposto a switch nel trattamento, si sia registrato un aumento della BMD rispetto al baseline sia a 6 che a 12 mesi dallo switch a livello della colonna vertebrale, ma non del femore prossimale e del collo del femore.

First author, Year	**Months from switch**	**Comparative LS BMD change from baseline (mean%)**		**Comparative TH BMD change from baseline (mean%)**		**Comparative FN BMD change from baseline (mean%)**	
		1	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
Group 1: AR to Teriparatide; Group 2: no change AR							
Gonnelli 2006		N=27	N=28	N=27	N=28	N=27	N=28
	6	5.6 ± 6.7	1.2 ± 3.4	-2.1 ± 3.5	0.20 ± 2.9	-1.8 ± 8.7	1.6 ± 3.1
	12	7.1 ± 5.9	1.5 ± 4.3	-0.8 ± 2.7	1.2 ± 4.2	2.6 ± 5.1	1.1 ± 3.8

Tabella 6. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6 e 12 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo ad anabolico o solo trattamento con anti-riassorbitivo.

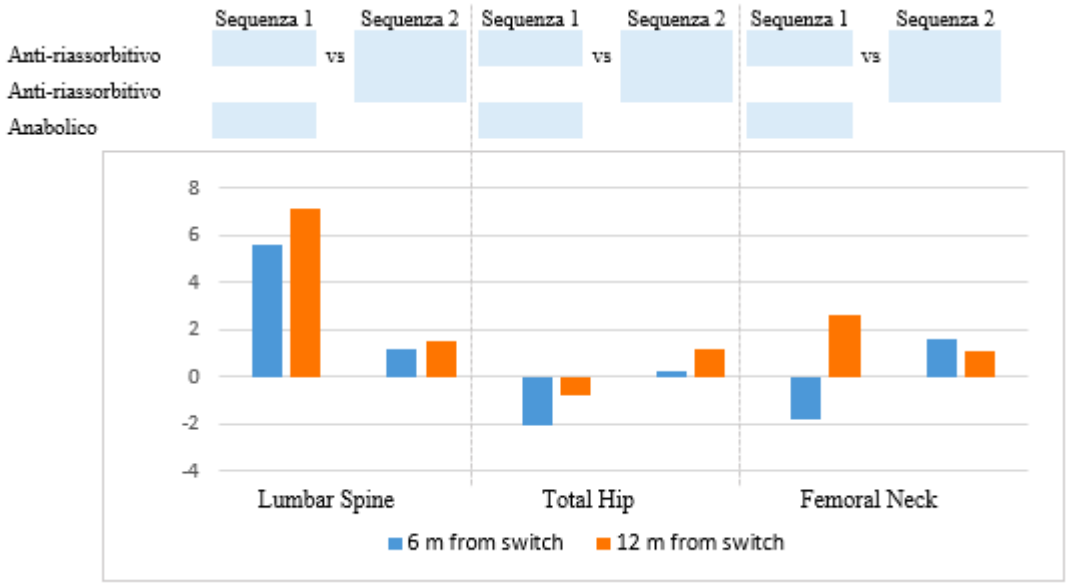


Figura 6. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6 e 12 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo ad anabolico o solo trattamento con anti-riassorbitivo.

3. Anti-riassorbitivo – Anabolico (Romosozumab o Teriparatide)

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Langdhal 2017) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6 e a 12 mesi dallo switch da anti-riassorbitivo a Romosozumab o Teriparatide.

Tutte le donne analizzate dallo studio presentavano almeno una frattura non vertebrale.

Dalla Tabella 7 e Figura 7 emergono chiare evidenze che, somministrando un anabolico in seconda fase, il più efficace in termini di incremento nella BMD rispetto ai valori registrati al baseline, risulta il Romosozumab, con differenze significative riportate a 6 e a 12 mesi dallo switch per i siti della colonna vertebrale e del femore prossimale, e a 6 mesi per il collo del femore.

First author, Year	**Months from switch**	**Comparative LS BMD change from baseline (mean%)**			**Comparative TH BMD change from baseline (mean%)**			**Comparative FN BMD change from baseline (mean%)**		
		1	**2**	**p-value**	**1**	**2**	**p-value**	**1**	**2**	**p-value**
Group 1: ALN to Romosozumab; Group 2: ALN to Teriparatide										
Langdhal 2017 *STRUCTURE study*		N=206	N=209		N=206	N=209		N=206	N=209	
	6	7.2 (6.6-7.8)	3.5 (2.9-4.0)	P<0.0001	2.3 (1.9-2.7)	-0.8 (-1.2 to -0.4)	P=0.0001	2.1 (1.6-2.7)	-1.1 (-1.6 to -0.5)	P=0.0003
	12	9.8 (9.0-10.5)	5.4 (4.7– 6.1)	P<0.0001	2.9 (2.5-3.4)	-0.5 (-0.9 to -0.0)	P=0.0357	3.2 (2.6-3.8)	-0.2 (-0.8 to 0.4)	P=0.4566

Tabella 7. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6 e 12 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo ad anabolico con Romosozumab o Teriparatide.

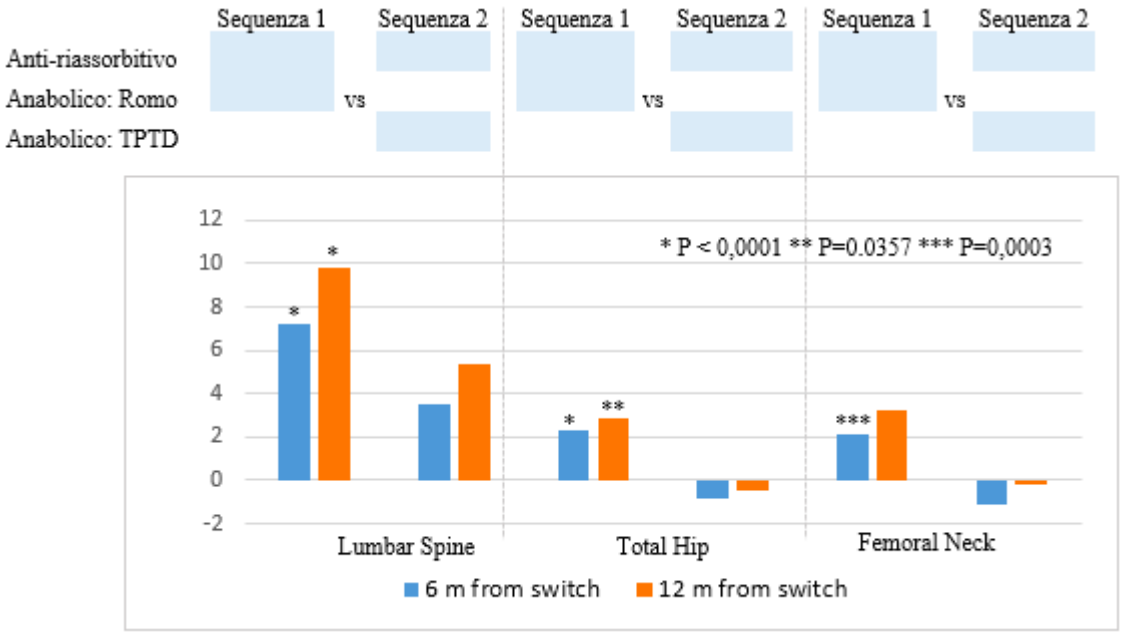


Figura 7. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6 e 12 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo ad anabolico con Romosozumab o Teriparatide.

4. Anti-riassorbitivo (Risedronato vs Alendronato) - Teriparatide

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Miller 2008) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6 e a 12 mesi dallo switch, da Risedronato o Alendronato a Teriparatide.

Nella popolazione analizzata da Miller 2008, il 69.2% dei pazienti a cui in prima fase è stato somministrato Risedronato, e il 68.5% di pazienti a cui è stato somministrato Alendronato, presentava precedenti fratture da fragilità, di cui, rispettivamente nei due gruppi, l'11.6% e il 17.1% relative alla colonna vertebrale, l'11% e il 12.3% relative al polso, il 5.5% e il 6.8% agli arti superiori, e il 5.5% e il 4.1% al femore prossimale.

Dalla Tabella 8 e Figura 8 emergono chiare evidenze che, somministrando un anti-riassorbitivo in prima fase, il più efficace in termini di incremento nella BMD rispetto ai valori registrati al baseline, risulta il Risedronato, con differenze significative a 6 mesi dallo switch per il sito del femore prossimale, e a 12 mesi per entrambi i siti considerati (colonna vertebrale e femore prossimale).

First author, Year	**Months from switch**	**Comparative LS BMD change from baseline (mean%)**			**Comparative TH BMD change from baseline (mean%)**		
		1	**2**	**p-value**	**1**	**2**	**p-value**
Group 1: RIS to Teriparatide; Group 2: ALN to Teriparatide							
Miller 2008		N=158	N=166		N=158	N=166	
	6	3.0	2.0		-1.2	-1.9	P=0.07
	12	5.1	3.6	P < 0.05	-0.3	-1.7	P=0.07

Tabella 8. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6 e 12 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo con Risedronato o Alendronato ad anabolico.

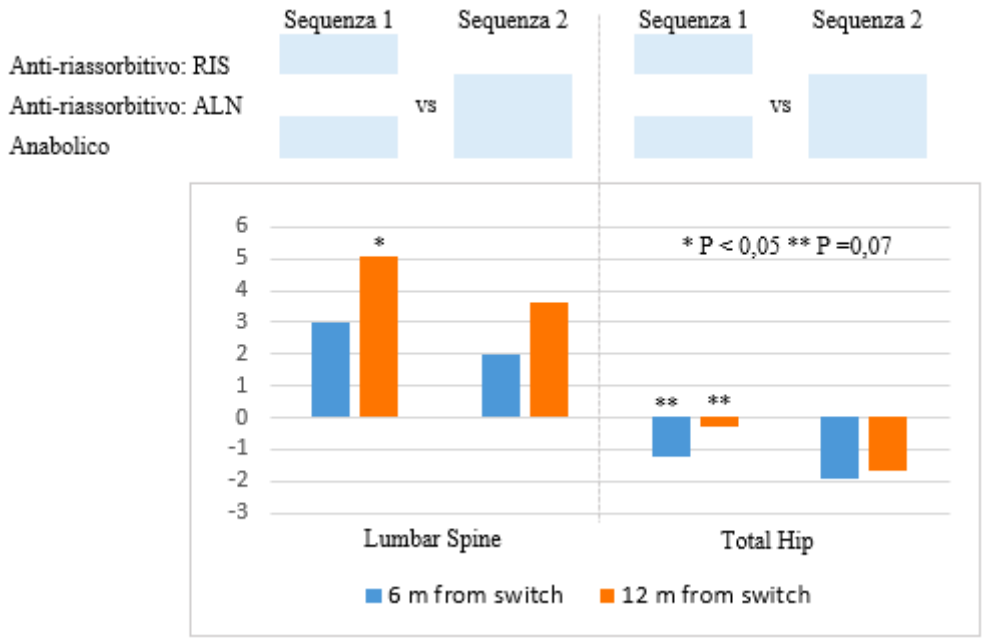


Figura 8. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6 e 12 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo con Risedronato o Alendronato ad anabolico.

5. Anti-riassorbitivo (Risedronato, Alendronato, Etidronato, Non bisfosfonato) - Teriparatide

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Boonen 2008) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6, 12, 18 e a 24 mesi dallo switch, da Risedronato, Alendronato, Etidronato o Non bisfosfonato a Teriparatide.

Tutte le donne analizzate dallo studio presentavano almeno una frattura vertebrale o non vertebrale nei 3 anni precedenti al reclutamento.

Dalla Tabella 9 e Figura 9 si nota come, somministrando un anti-riassorbitivo in prima fase, il più efficace in termini di incremento nella BMD rispetto ai valori registrati al baseline, risulta l'Etidronato, con differenze significative per il sito della colonna vertebrale a 6 e a 12 mesi dallo switch rispetto al Risedronato e Alendronato, e a 18 e 24 mesi dallo switch rispetto a non bisfosfonati; per il collo del femore a 18 mesi rispetto all'Alendronato.

First author, Year	**Months from switch**	**Comparative LS BMD change from baseline (mean%)**					**Comparative TH BMD change from baseline (mean%)**				**Comparative FN BMD change from baseline (mean%)**				
		1	**2**	**3**	**4**	**p-value**	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	**p-value**
		Group 1: RIS to Teriparatide; Group 2: ALN to Teriparatide; Group 3: ETN to Teriparatide; Group 4: Non-BisP to Teriparatide													
Boonen 2008		N=59	N=107	N=30	N=49		N=59	N=107	N=30	N=49	N=59	N=107	N=30	N=49	
EUROFORS	6	2.3	3.0	5.8	4.0	P < 0.05 *	-1.6	-1.2	-0.7	-0.3	-1.1	-1.8	-0.9	-1.4	
study	12	5.6	5.4	8.8	5.3	P < 0.05 *	-0.4	-0.6	1.1	-0.4	0.2	-0.5	1.5	-0.3	
	18	7.7	7.8	11.6	8.2	P < 0.05 **	0.9	0.6	2.4	1.4	1.6	1.3	3.8	2.3	P < 0.005 ***
	24	9.4	9.2	13.5	9.3	P < 0.05 **	2.9	2.1	3.7	1.8	4.1	3.4	3.7	2.7	

***** ETN vs RIS, ALN
** ETN vs NON-BPs
*** ALN vs ETI

Tabella 9. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6, 12, 18 e 24 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo con Risedronato, Alendronato, Etidronato o Non bisfosfonato ad anabolico.

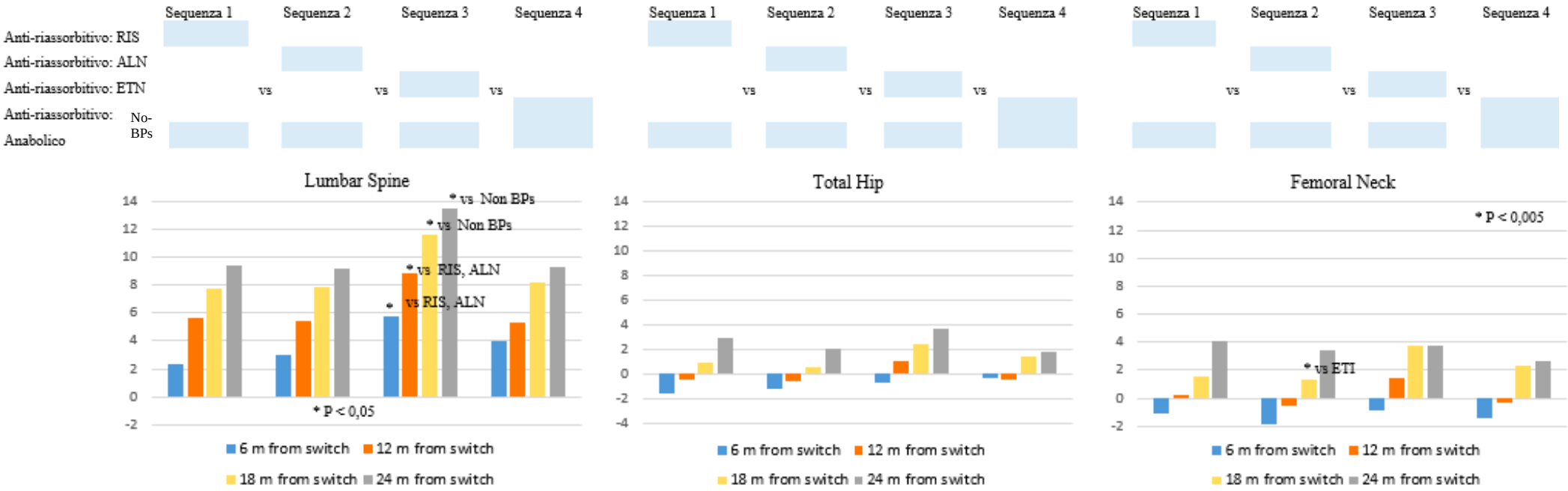


Figura 9. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6, 12, 18 e 24 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo con Risedronato, Alendronato, Etidronato o Non bisfosfonato ad anabolico.

Confronto diretto

È stata trovata una sola pubblicazione (Leder 2015), relativa al DATA-Switch study, che confrontasse direttamente la sequenza anabolico - anti-riassorbitivo con la sequenza opposta data da anti-riassorbitivo - anabolico.

Per la sequenza anabolico – anti-riassorbitivo il 52% dei soggetti aveva una precedente frattura clinica, mentre per la sequenza anti-riassorbitivo – anabolico, presentava una precedente frattura clinica solo il 37% dei soggetti.

Dalla figura riportata nell'articolo si evince come, sia a 12 che a 24 mesi dallo switch, vi sia un incremento dei valori della BMD rispetto a quelli registrati al baseline, sia per il sito della colonna vertebrale, che del collo del femore e del femore prossimale, nei pazienti trattati in prima fase con farmaco anabolico (linea blu); per il sito del radio distale, tale incremento risulta migliore solo dopo 24 mesi dallo switch. Inoltre, per i siti di radio distale, collo del femore e femore prossimale, osservando l'andamento della BMD per i soggetti che hanno assunto in prima fase un trattamento anti-riassorbitivo (linea rossa), si nota, a seguito dello switch a trattamento anabolico, un decremento nei valori della BMD, sottolineando come il trattamento con farmaco anabolico in seconda fase possa compromettere l'effetto dell'anti-riassorbitivo assunto in prima fase.

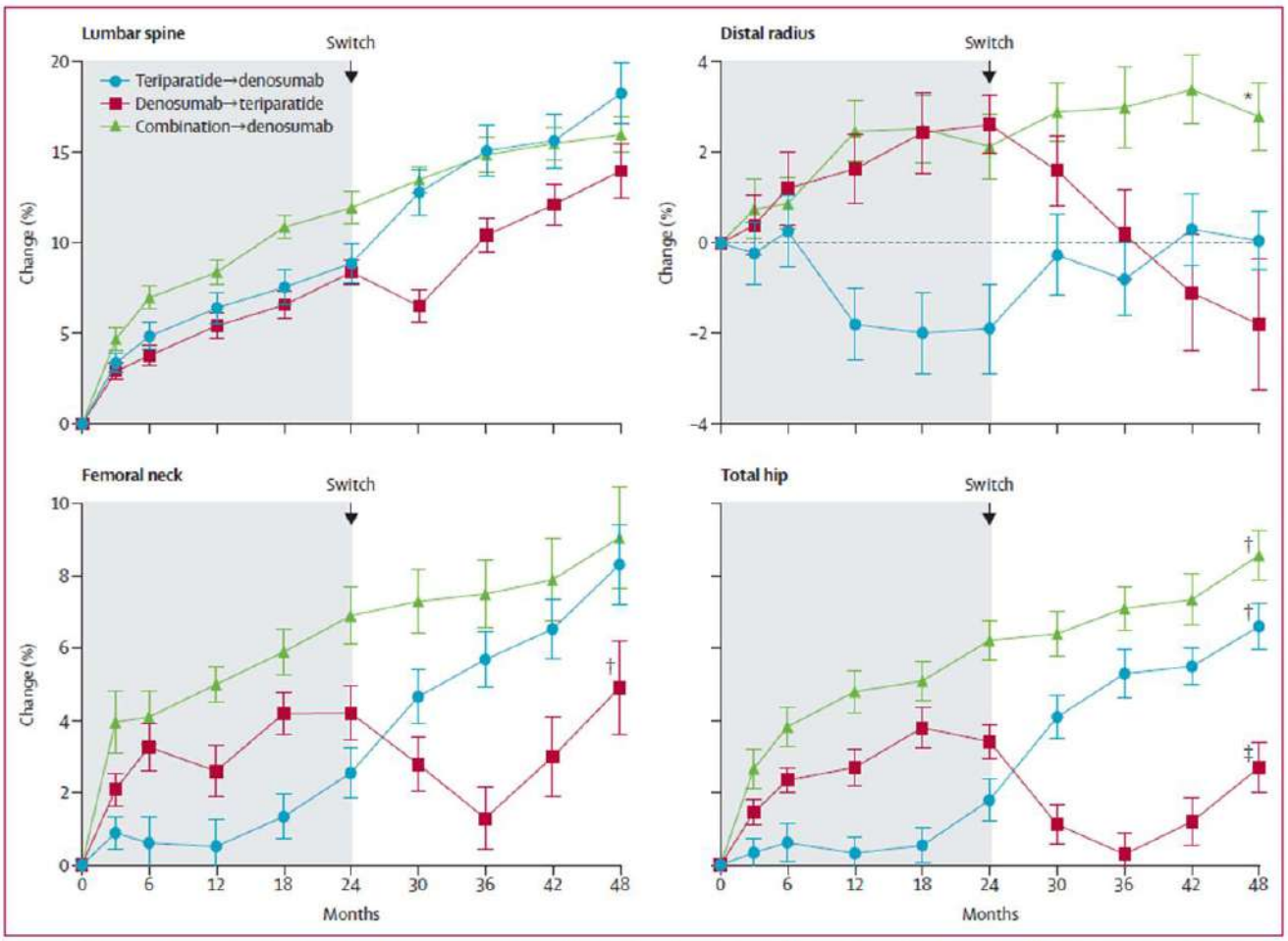


Figure 3: **Mean percent change (SEM; error bars) in bone mineral density from baseline to 48 months in the lumbar spine, 1/3 distal radius, femoral neck, and total hip**

*p<0·01 versus both other groups. †p<0·05 versus both other groups. ‡p<0·0005 versus both other groups.

2. Rifrattura

Anabolico – anti-riassorbitivo

1. Romosozumab - Denosumab vs Placebo - Denosumab

Per la comparazione di interesse sono state trovate 4 pubblicazioni (Cosman 2016, Lewiecki 2019, Miyauchi 2019, Prince 2005) relative al FRAME Study, in cui il rischio di frattura è stato valutato a 12, 24 e 30 mesi dallo switch.

Dalla Tabella 10 e Figura 10, emerge come, a 12 mesi dallo switch (Cosman 2016), il trattamento in prima fase con farmaci anabolici, in particolare con Romosozumab, risulti significativamente protettivo rispetto al trattamento con placebo per il rischio di frattura.

First author, Year	Months from baseline	Months from switch	Site of new fracture	Incidence of new fracture		
				Intervention group	Control group	RR (95% CI)
Intervention group: Romo to Dmab; Control group: placebo to Dmab						
Cosman 2016 *FRAME Study*	24	12	Vertebral fracture	21/3325 (0.6%)	84/3327 (2.5%)	RR 0.25 (0.16 – 0.40)
			Non vertebral fracture	96/3589 (2.7%)	129/3591 (3.6%)	RR 0.75 (0.57 – 0.97)
			Major non vertebral fracture	67/3589 (1.9%)	101/3591 (2.8%)	RR 0.67 (0.49 – 0.91)
			Hip fracture	11/3589 (0.3%)	22/3591 (0.6%)	RR 0.50 (0.24 – 1.04)
			Major osteoporotic fracture	68/3589 (1.9%)	110/3591 (3.1%)	RR 0.62 (0.46 – 0.84)

Tabella 10. Rischio di frattura a 12 mesi dallo switch da Romosozumab o placebo, a Denosumab.

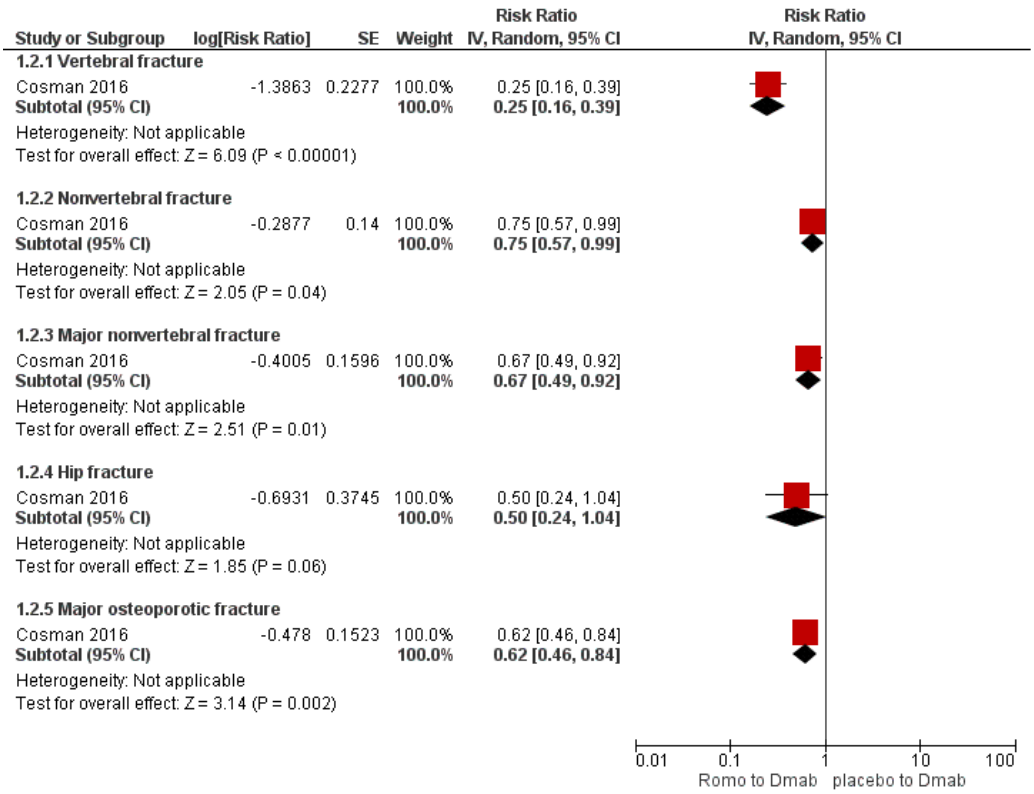


Figura 10. Rischio di frattura a 12 mesi dallo switch da Romosozumab o placebo, a Denosumab.

Risultati simili sono stati ottenuti anche valutando il rischio di frattura a 24 mesi dallo switch (Lewiecki 2019, Miyauchu 2019) (Tabella 11 e Figura 11).

First author, Year	Months from baseline	Months from switch	Site of new fracture	Incidence of new fracture		
				Intervention group	Control group	RR (95% CI)
Intervention group: Romo to Dmab; Control group: placebo to Dmab						
Lewiecki 2019 *Extension of FRAME study*	36	24	Vertebral fracture	32/3325 (1.0%)	94/3327 (2.8%)	RRR=66%, p<0.001
			Non vertebral fracture	139/3589 (3.9%)	176/3591 (4.9%)	RRR=21%, p=0.039
			Major non vertebral fracture	100/3589 (2.8%)	138/3591 (3.8%)	RRR=27%, p=0.015
			Hip fracture	18/3589 (0.5%)	31/3591 (0.9%)	RRR=41%, p=0.071
			Major osteoporotic fracture	103/3589 (2.9%)	147/3591 (4.1%)	RRR=30%, p=0.006
Miyuachi 2019 *Subgroup analysis of FRAME Study*	36	24	Vertebral fracture	4/237 (1.7%)	11/243 (4.5%)	RRR: 63%, p=0.070
			Non vertebral fracture	7/247 (2.8%)	15/245 (6.1%)	RRR: 53%, p=0.072
			Major non vertebral fracture	4/247 (1.6%)	7/245 (2.9%)	RRR: 36%, p=0.48
			Hip fracture	0/247 (0.0%)	2/245 (0.8%)	RRR: NE
			Major osteoporotic fracture	5/247 (2.0%)	8/245 (3.3%)	RRR: 30%, p=0.53

Tabella 11. Rischio di frattura a 24 mesi dallo switch da Romosozumab o placebo, a Denosumab.

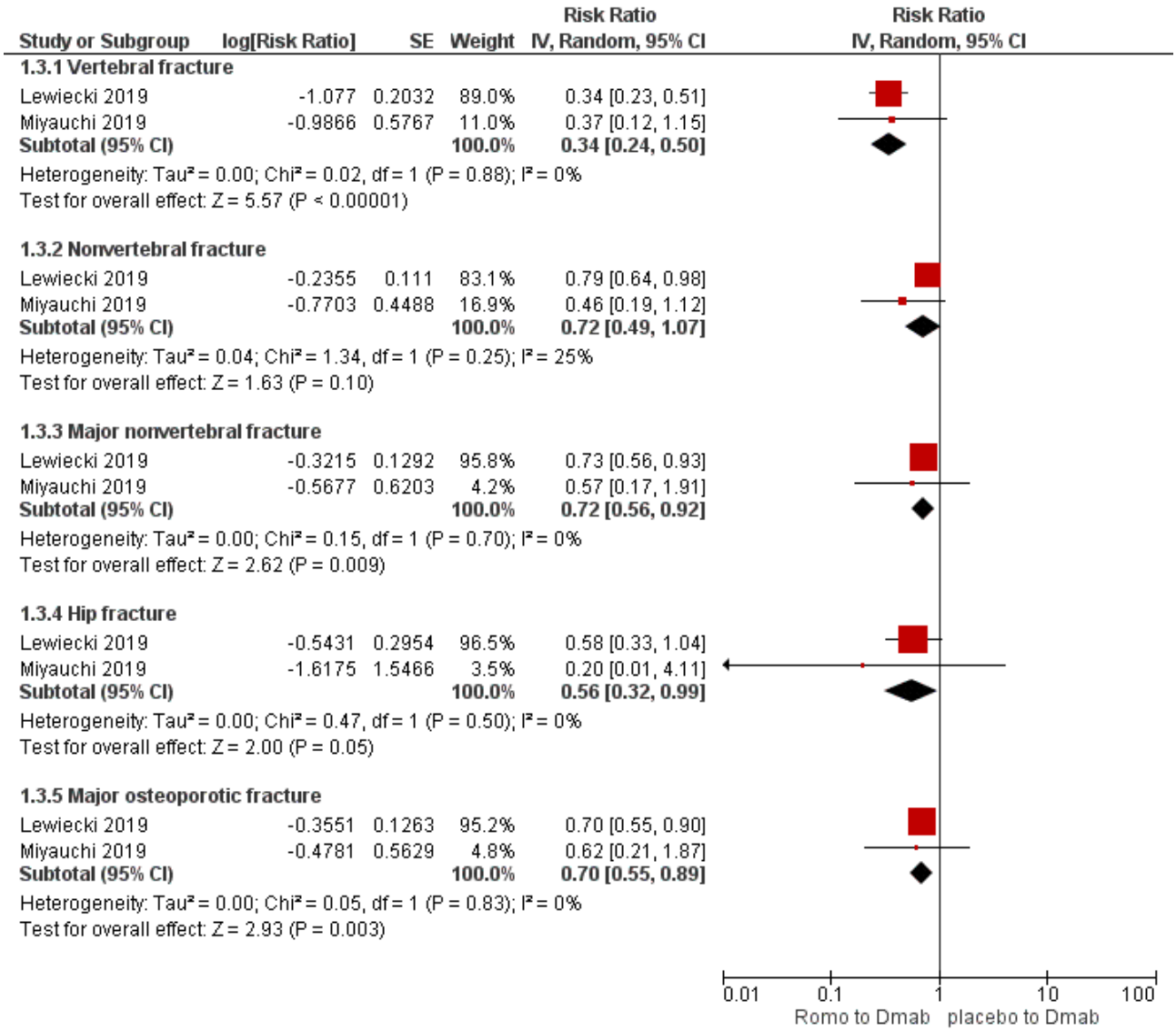


Figura 11. Rischio di frattura a 24 mesi dallo switch da Romosozumab o placebo, a Denosumab.

Anche nel caso in cui venga somministrato in prima fase il teriparatide (sia per 20 che 40 µg), il rischio di rifrattura risulta minore nel gruppo di pazienti con almeno una frattura da fragilità vertebrale a cui è stata assegnata la sequenza anabolico - anti-riassorbitivo rispetto che placebo – anti-riassorbitivo (Prince 2005).

First author, Year	Months from switch	Site of new fracture	Incidence of new fracture			
			Group 1	Group 2	Group 3	HR (95% CI)
Group 1: Teriparatide 20 µg to BPs; Group 2: Teriparatide 40 µg to BPs; Group 3: Placebo to BPs						
Prince 2005	30	Non vertebral fracture	30/436 (6.9%)	22/412 (5.3%)	38/414 (9.2%)	HR adj 20: 0.70 (0.43-1.13) HR adj 40: 0.54 (0.32-0.91)

Tabella 12. Rischio di frattura a 30 mesi dallo switch da Teriapartide o placebo, a bisfosfonati.

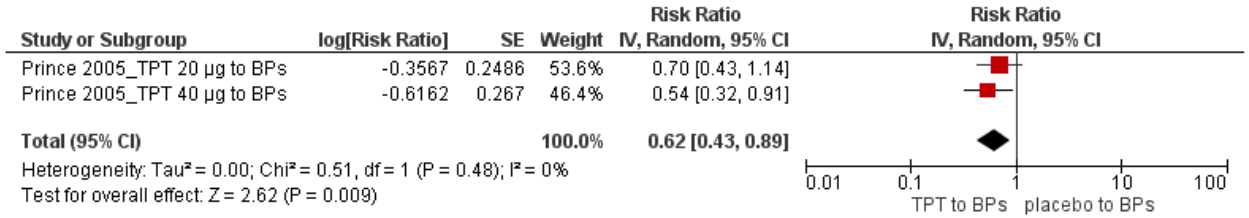


Figura 12. Rischio di frattura a 30 mesi dallo switch da Teriparatide o placebo, a bisfosfonati.

2. Romosozumab - Alendronato vs Solo alendronato

Per la comparazione di interesse sono state trovate 2 pubblicazioni (Cosman 2020, Saag 2017) in cui il rischio di frattura è stato valutato a 12 mesi dallo switch.

Dalla Tabella 13 e Figura 13, emerge come, a 12 mesi dallo switch, il trattamento in prima fase con farmaci anabolici, in particolare con Romosozumab, risulti significativamente protettivo rispetto al trattamento con solo Alendronato sia in prima che in seconda fase.

Tabella 13. Rischio di frattura a 12 mesi dallo switch da Romosozumab o Alendronato, ad Alendronato.

First author, Year	Months from baseline	Months from switch	Site of new fracture	Incidence of new fracture		
				Intervention group	Control group	RR (95% CI)
Group 1: Romosozumab to ALN; Group 2: only ALN						
Cosman 2020 *Post hoc analysis of ARCH Study*	24	12	Non vertebral fracture	105/1739 (6.0%)	127/1726 (7.4%)	RR 0.81 (0.63-1.05)
			Hip fracture	25/1739 (1.4%)	42/1726 (2.4%)	RR 0.60 (0.37-0.99)
Saag 2017 *ARCH Study*	24	12	Vertebral fracture	127/2046 (6.2%)	243/2047 (11.9%)	RR 0.52 (0.40-0.66)

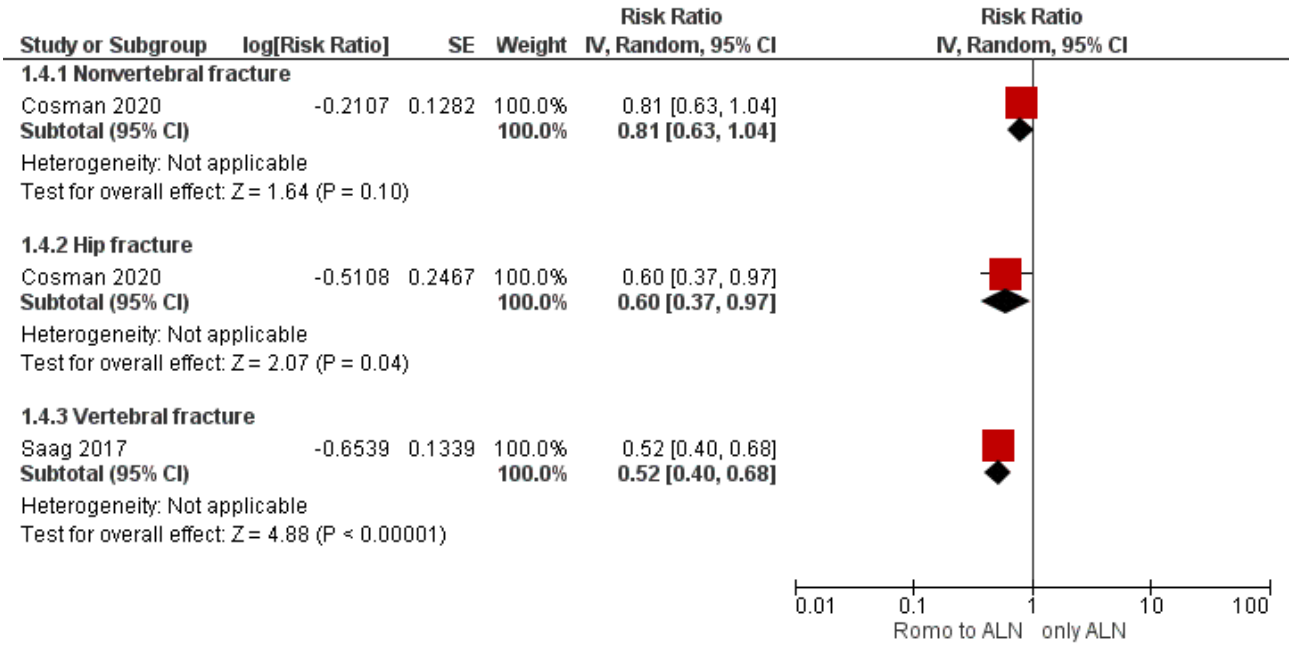


Figura 13. Rischio di frattura a 12 mesi dallo switch da Romosozumab o Alendronato, ad Alendronato.

Anti-riassorbitivo - Anabolico

1. Anti-riassorbitivo - Teriparatide vs Placebo - Teriparatide

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Obermayer-Pietsch 2008) in cui il rischio di frattura è stato valutato a 12 mesi dallo switch, da Bisfosfonati o placebo a Teriparatide.

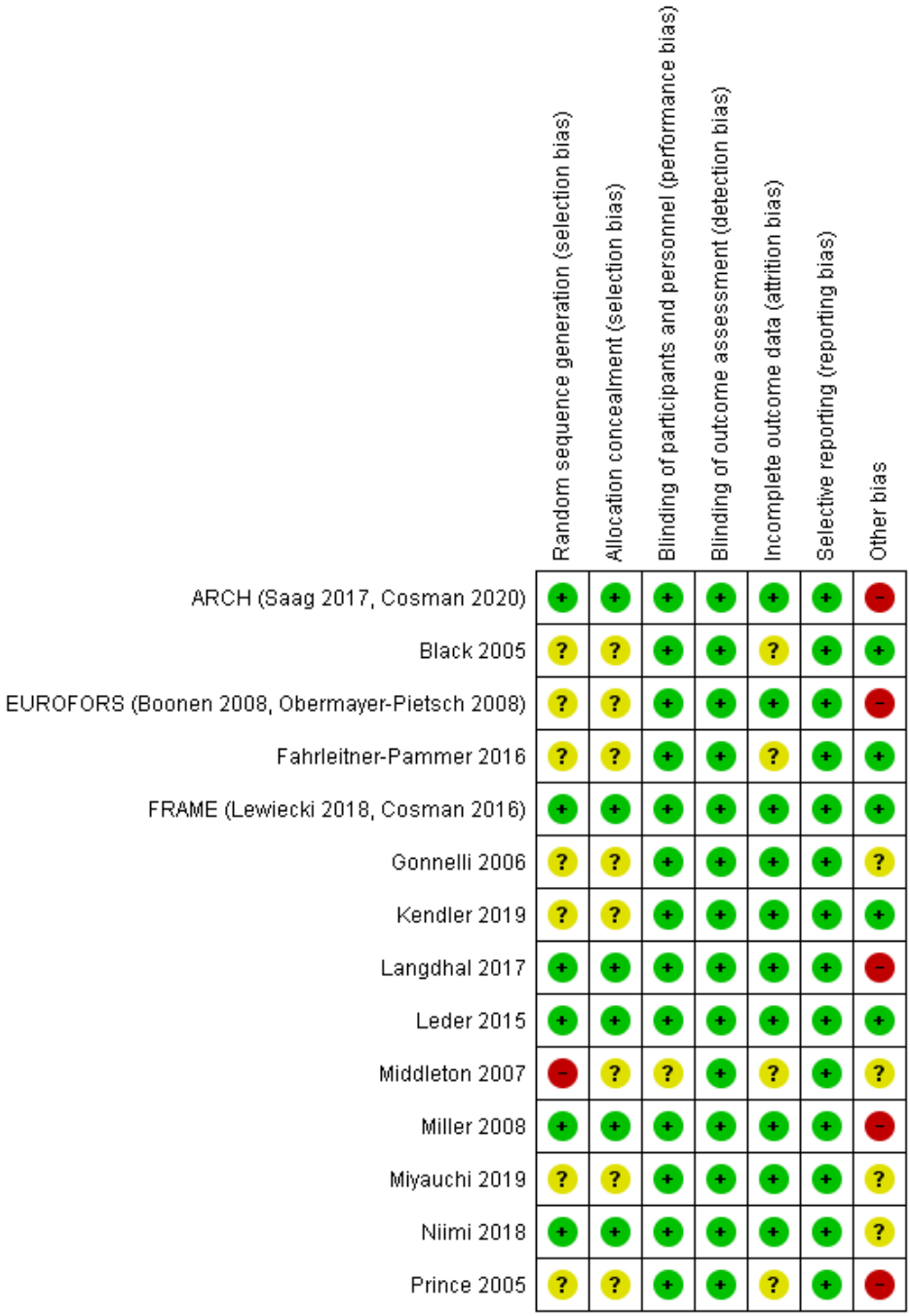
Dalla Figura 14 emerge come i pazienti inizialmente trattati con farmaco anti-riassorbitivo e poi con anabolico, abbiano un rischio di frattura minore rispetto ai pazienti inizialmente trattati con placebo, sebbene non significativo.

Tabella 14. Rischio di frattura a 12 mesi dallo switch da Anti-riassorbitivo o placebo, ad anabolico.

First author, Year	Months from switch	Site of new fracture	Incidence of new fracture		
			Intervention group	Control group	RR (95% CI)
Intervention group: BisP or AR to Teriparatide; Control group: no treatment to Teriparatide					
Obermayer-Pietsch 2008 *EUROFORS Study*	24	Any fracture	3/134 (2.2%)	5/84 (5.9%)	

Figura 14. Rischio di frattura a 12 mesi dallo switch da Anti-riassorbitivo o placebo, ad anabolico.

Appendice D. Valutazione della qualità metodologica degli studi randomizzati controllati inclusi



Black 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	After a two-week run-in period, 238 women were randomly assigned to one of four treatment regimens for two years.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind: except for one clinician (D. Bauer) participants, clinicians, and investigators remained blinded to the study treatments.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Analyses were performed according to the intention-to-treat principle unless otherwise stated. A total of 223 patients (94%) completed the 24-month follow-up.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. The study design, data accrual, and writing of the manuscript were managed entirely by the investigators, who hold the data. Similarity at baseline. There were no significant differences in baseline characteristics among the four treatment groups, with the exception of areal bone mineral density of the spine, which differed significantly among the four treatment groups (P=0.02).

Boonen 2008, Obermayer-Pietsch 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	EUROFORS was a prospective, open-label, randomized trial. At 12 months, patients in substudy 1 were randomized (3:1:1) to teriparatide (20 µg/d), raloxifene (60 mg/d), or no active AR treatment.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Open-label clinical trial
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	The main outcomes (BMD and biochemical markers of bone turnover) are unlikely to be influenced by a lack of blinding.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	All efficacy and safety analyses were conducted on a modified intent-to-treat basis and included all data from patients starting a second year of teriparatide therapy. The MMRM methodology assumes data are missing at random. All non missing data contribute to the model, and no missing data are imputed. In total, 228 (93.1%) women completed a second year of teriparatide treatment
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	HIGH RISK	Funding. Funding was provided by Lilly Research Center, Europe. Similarity at baseline. There were no significant differences for age, BMI, or spine or hip BMD. Biochemical markers of bone formation were significantly different between study groups at baseline. This result was expected given the differences in the degree of bone turnover suppression induced by antiresorptive therapies with the lowest values being observed in alendronate or risedronate users and the highest values in the etidronate group. Lag time between stopping antiresorptive treatment and initiating teriparatide therapy and duration of previous predominant antiresorptive treatment were both significantly different between subgroups

Gonnelli 2006

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	At the end of the run-in phase, participants were randomly assigned to either receive 20 μg teriparatide (Forsteo; Eli Lilly) subcutaneous injection once daily (n=30) or continue the previous antiresorptive treatment (n=30)
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	All measurements were performed by the same operator, who was blinded to the group characteristics.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	All measurements were performed by the same operator, who was blinded to the group characteristics.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Fifty-five patients (27 in the teriparatide group and 28 in the control group) completed the 12-month study period, and five patients withdrew from the study for problems unrelated to the study drugs. Only the results from the women with complete 12-month follow-up are analyzed and reported here.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding. Not reported Similarity at baseline. There were no significant differences between the two groups in baseline characteristics.

Langdhal 2017

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Within 35 days after screening, eligible patients were randomly assigned (1:1) in an open-label manner to receive either romosozumab or teriparatide for the 12-month treatment period. Randomisation was done via a central interactive voice response system according to a computer-generated schedule prepared by the sponsor before the study.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Within 35 days after screening, eligible patients were randomly assigned (1:1) in an open-label manner to receive either romosozumab or teriparatide for the 12-month treatment period. Randomisation was done via a central interactive voice response system according to a computer-generated schedule prepared by the sponsor before the study.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Treatment was open label, but investigators assessing efficacy endpoints were masked to treatment assignment.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	In total, 198 (91%) in the romosozumab group and 200 (92%) in the teriparatide group completed the study. Reasons for discontinuation were similar in the two groups.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01796301. All outcomes mentioned in the earliest Version on record were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	HIGH RISK	Funding. Amgen and UCB Pharma representatives designed the study in collaboration with external investigators, and Amgen was responsible for study monitoring and oversight. Amgen statisticians did the statistical analyses according to a prespecified statistical analysis plan. The first author (BLL) wrote the initial manuscript draft with assistance from professional medical writers who were funded by Amgen and UCB Pharma. All authors had full access to all the data in the study. The corresponding author had final responsibility for the decision to submit for publication. Similarity at baseline. Baseline demographics and disease characteristics were similar in the treatment groups

Leder 2015

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	In the DATA study, patients were originally randomly assigned (1:1:1) to receive teriparatide, denosumab, or both. Randomisation was done in random blocks of three or six created with a computer algorithm.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	In the DATA study, patients were originally randomly assigned (1:1:1) to receive teriparatide, denosumab, or both. Randomisation was done in random blocks of three or six created with a computer algorithm.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Physicians interpreting bone mineral density assessments and assessing all serum markers were masked to treatment group.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Fig 1 shows that 4 individual withdrawn in the Denosumab group For bone mineral density, we used a modified intention-to-treat analysis, which included all data from participants completing at least one additional bone density measurement after switching therapies (month 30).
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00926380. All outcomes mentioned in the earliest Version on record were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. The funders of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or the writing of the report. BZL had full access to all the data in the study and had fi nal responsibility for the decision to submit for publication Similarity at baseline. Baseline demographic and clinical characteristics did not differ significantly between the three treatment groups

Lewiecki 2018, Cosman 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Women were randomly assigned, in a 1:1 ratio, with the use of an interactive voice-response system, to receive romosozumab in a blinded fashion at a dose of 210 mg or placebo. Randomization was stratified according to age (<75 years vs. ≥75 years) and prevalent vertebral fracture (yes vs. no).
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Women were randomly assigned, in a 1:1 ratio, with the use of an interactive voice-response system, to receive romosozumab in a blinded fashion at a dose of 210 mg or placebo.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind. Patients then received open-label denosumab, administered subcutaneously at a dose of 60 mg every 6 months for an additional 12 months; the initial group assignment was still blinded.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	All efficacy analyses assessing treatment effect used an intention-to-treat approach. Of 7180 randomized subjects, 6045 (84.2%) entered the 12-month extension period, and 5743 (80.0%) completed the 36 months of study (2851 [79.4%] romosozumab followed by denosumab [romosozumab-to-denosumab]; 2892 [80.5%] placebo followed by denosumab [placebo-to-denosumab]). The reasons for discontinuation were similar in the two groups through the 12-month, 24-month, and 36-month treatment periods. The most common reasons for discontinuation through the 36-month study period were consent withdrawn (742 subjects; 10.3%), death (155 subjects; 2.2%), other (140 subjects; 1.9%), and adverse events (124 subjects; 1.7%). We imputed missing values by carrying forward the last observation, and a sensitivity analysis was performed with the use of a repeated-measures model. A post hoc multiple-imputation approach to handle missing data was also undertaken as a sensitivity analysis.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The trial protocol, available with the full text of this article at NEJM.org, was approved by an ethics committee or institutional review board at each trial center, and the study was conducted in accordance with International Conference on Harmonisation Guidelines for Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. This trial is registered at ClinicalTrials. gov (NCT01575834). All outcomes mentioned in the earliest Version on record were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This work was supported by Amgen, UCB Pharma, and Astellas. The manuscript was written with medical writing assistance funded by Amgen and UCB. Mandy Suggitt and Jessica Ma of Amgen Inc. and Martha Mutomba (on behalf of Amgen Inc.)

	provided writing assistance, and Ru Chen provided additional statistical support. Similarity at baseline. Baseline demographic and clinical characteristics of subjects who entered the extension period were similar to the full randomized study population and were balanced in the two treatment groups

Middleton 2007

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	HIGH RISK	With the permission of Eli Lilly and Company, this paper also reports data on a small number of patients treated at our center with teriparatide as part of a phase IV trial who are therefore bisphosphonate naive and form the control group for this report. These patients were divided into two groups depending on whether they had prior bisphosphonate exposure, and the BMD and P1NP response to treatment was compared.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Not reported
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Not reported
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding. Not reported Similarity at baseline. There were no significant differences between the two groups.

Miller 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Non-randomized trial where subjects were matched and stratified into 6-month bisphosphonate exposure intervals to ensure enrollment of a comparable number of patients receiving each bisphosphonate over similar bisphosphonate treatment periods. An interactive voice response system was used to facilitate stratification across all 50 study sites (United States and Australia, 39 sites; Europe and Canada, 11 sites).
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Non-randomized trial where subjects were matched and stratified into 6-month bisphosphonate exposure intervals to ensure enrollment of a comparable number of patients receiving each bisphosphonate over similar bisphosphonate treatment periods. An interactive voice response system was used to facilitate stratification across all 50 study sites (United States and Australia, 39 sites; Europe and Canada, 11 sites).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Open-label
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	The modified intent-to-treat population included all enrolled and treated subjects with both a baseline and post-baseline P1NP value. Last observation carried forward methodology was used to account for missing values in the modified intent-to-treat population. The modified intent-to-treat population consisted of 317 subjects (157 prior risedronate subjects and 160 prior alendronate subjects), and the completer population was 292 subjects (146 in each group).
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	This study was registered with clinicaltrial.gov number, NCT00130403. All outcomes mentioned in the earlier Version on record were analyzed and reported in the Results section
Other bias	HIGH RISK	Funding. The study was designed by Steering Committee investigators and The Alliance for Better Bone Health (Procter&Gamble Pharmaceuticals and sanofi-aventis). Investigators in each country collected the data; statisticians at sanofi-aventis analyzed the data according to a prespecified investigator- and sponsor-approved plan. All of the authors had complete access to the primary data, wrote the manuscript, and vouch for the accuracy and completeness of the article. Similarity at baseline. Baseline bone turnover markers were higher in subjects previously treated with risedronate (range 10–35%; P <0.05). Other baseline characteristics were similar between groups, including duration of prior bisphosphonate therapy, BMD,

	T scores, prevalent fracture incidence, and distribution across subgroup strata.

Niimi 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Randomized using block randomization with 6 patients in each block. Randomization sequence table was generated by an orthopedic surgeon who was involved in this trial.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Randomized using block randomization with 6 patients in each block. Randomization sequence table was generated by an orthopedic surgeon who was involved in this trial.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Open-Label Trial
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Outcome assessors were blinded to efficacy of switching from TPTD to BP or denosumab until all patients finished 12-month treatment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Twelve of 100 patients (12%) in the ALN subgroup, 19 of 100 (19%) in the MINO subgroup, and 8 of 100 (8%) in the denosumab subgroup discontinued treatment. There were no significant differences in the completion rates among the three subgroups ($p=0.07$; x^2 test). Six patients died of unrelated causes to the osteoporosis treatment during their treatment.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study protocol was approved by the Ethics Committee of Tomidahama Hospital, and conducted in compliance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki. Public clinical trial registration: NCT02166437 All outcomes mentioned in the earlier Version on record were analyzed and reported in the Results section
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding. Not reported Similarity at baseline. There were significant differences in serum calcium levels among the three groups ($p<0.01$).

Prince 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	In the multicenter, double-blind, placebo-controlled FPT, a total of 1637 postmenopausal women with osteoporosis were randomly assigned to once-daily injections of either placebo or teriparatide 20 or 40 µg (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA).
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind. Patients and investigators were unblinded to the FPT treatment assignment and study results.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Of the 1637 women randomly assigned to teriparatide or placebo in the FPT, 1262 (77%) were enrolled in the follow-up study (i.e., >90% of all women still participating at the end of the FPT).
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	HIGH RISK	Funding. This work was supported by Eli Lilly and Company (Indianapolis, IN, USA). The sponsor provided oversight for the design and conduct of the study, data collection and analysis, and assistance to the corresponding author in the preparation and review of the manuscript. The corresponding author had access to all data and provided oversight for the interpretation of data and the writing of the manuscript. Similarity at baseline. Demographic characteristics of patients who entered the follow-up study were similar in each treatment groups at FPT baseline

Saag 2017, Cosman 2020

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Women were randomly assigned, in a 1:1 ratio, with the use of an interactive voice-response system, to receive monthly subcutaneous romosozumab (210 mg) or weekly oral alendronate (Merck; 70 mg) for 12 months. Randomization was stratified according to age (<75 vs. ≥75 years).
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Women were randomly assigned, in a 1:1 ratio, with the use of an interactive voice-response system, to receive monthly subcutaneous romosozumab (210 mg) or weekly oral alendronate (Merck; 70 mg) for 12 months. Randomization was stratified according to age (<75 vs. ≥75 years).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	After completion of the double-blind trial period, all the patients received open-label weekly oral alendronate (70 mg) until the end of the trial, with blinding to the initial treatment assignment maintained.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	A total of 4093 patients underwent randomization; 3654 patients (89.3%) completed 12 months of the trial, and 3150 (77.0%) completed the primary analysis period. The reasons for discontinuation were similar in the two treatment groups. All analyses of treatment effect used an intention-to-treat approach. When a radiograph assessment after baseline was missing, the status was imputed with the status from the last non missing visit after baseline. A post hoc analysis of vertebral fractures was also performed for all randomly assigned patients with the use of a multiple-imputation method that included treatment group and the following baseline variables: age, years since menopause, body-mass index, number of prevalent vertebral fractures, worst vertebral fracture severity, and bone mineral density T score at the lumbar spine, total hip, and femoral neck.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The trial protocol, was approved by the ethics committee or institutional review board at each trial center. This trial was registered with ClinicalTrials.gov number, NCT01631214. All outcomes mentioned in the protocol section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	HIGH RISK	Funding. Amgen and UCB Pharma designed the trial, and Amgen was responsible for trial oversight and data analyses per a prespecified statistical analysis plan. An external independent data monitoring committee monitored unblended safety data. All the authors had access to the data. The first and last authors wrote the first draft of the manuscript, with medical-writing assistance funded by Amgen and UCB Pharma.

	Similarity at baseline. The demographic and clinical characteristics of the patients at baseline were balanced between the two groups

Fahrleitner – Pammer 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	The two biopsies performed for each patient were taken from opposite sides of the body; the first biopsy was obtained either from the left or the right side, according to a random allocation scheme.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	The two biopsies performed for each patient were taken from opposite sides of the body; the first biopsy was obtained either from the left or the right side, according to a random allocation scheme
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Open-label study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	None reported
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	Prior to study, all patients signed informed consent to the treatment and investigation protocol, which was approved by the Institutional Review Board for Research Involving Human Subjects a the two study centers involved. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding: The authors would like to acknowledge Dr. Peter Bates (Cambridge Medical Writing Services, UK) and Caroline Spencer (Rx Communications, Mold, UK) for medical writing assistance with the preparation of this article, funded by Eli Lilly. Similarity at baseline: Balanced data

Kendler 2019

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	This phase 2, international, multicenter, randomized, placebo controlled study enrolled postmenopausal women. In brief, participants were first randomly assigned (1:1:1:1:1:1:1:1) to double-blind treatment with placebo or one of five SC regimens of romosozumab (70 mg or 140 mg or 210 mg QM, or 140 mg or 210 mg every 3 months [Q3M]), open label oral alendronate 70 mg weekly (QW), or SC teriparatide 20 μg daily for 12 months. At month 24, participants entered a 12-month extension period and were re-randomized (1:1) within their treatment groups to double-blind treatment with SC denosumab 60 mg or placebo every 6 months (Q6M).
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	This phase 2, international, multicenter, randomized, placebo controlled study enrolled postmenopausal women. In brief, participants were first randomly assigned (1:1:1:1:1:1:1:1) to double-blind treatment with placebo or one of five SC regimens of romosozumab (70 mg or 140 mg or 210 mg QM, or 140 mg or 210 mg every 3 months [Q3M]), open label oral alendronate 70 mg weekly (QW), or SC teriparatide 20 μg daily for 12 months. At month 24, participants entered a 12-month extension period and were re-randomized (1:1) within their treatment groups to double-blind treatment with SC denosumab 60 mg or placebo every 6 months (Q6M).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Treatment groups in the romosozumab double-blind period (month 0 to 24).
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	BMD was measured at the lumbar spine and proximal femur by dual X-ray absorptiometry (Lunar, GE Medical Systems, Madison, WI, USA or Hologic, Hologic Inc., Bedford, MA, USA) at baseline (month 0) and months 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 39, 42, and 48. BioClinica (previously known as Synarc; Newark, CA, USA) analyzed the scans blinded to treatment assignments and provided quality control of the individual scans and densitometers.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	One participant discontinued from each of the two groups. Analysis of the percentage change from month 0 in BMD and bone turnover markers included all participants who had a value at month 0 and at least one measurement on study, with no imputation for missing values.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding: All costs associated with the development of this manuscript were funded by Amgen Inc. and UCB Pharma.

	Similarity at baseline: Baseline demographics and clinical characteristics were similar between the groups at month 0

Miyauchi 2019

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	During the 12-month double-blind period, subjects were randomized 1:1 to receive treatment with romosozumab 210 mg or placebo, administered subcutaneously once monthly. At 12 months, subjects in each treatment group transitioned to open-label treatment with denosumab 60 mg subcutaneously every 6 months for 24 months. Randomization was stratified by age (< 75 or ≥ 75 years) and prevalent vertebral fracture (yes or no).
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	During the 12-month double-blind period, subjects were randomized 1:1 to receive treatment with romosozumab 210 mg or placebo, administered subcutaneously once monthly (Online Resource 1). At 12 months, subjects in each treatment group transitioned to open-label treatment with denosumab 60 mg subcutaneously every 6 months for 24 months. Randomization was stratified by age (< 75 or ≥ 75 years) and prevalent vertebral fracture (yes or no).
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double blind study
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	The last observation was carried forward for missing data. The most common reason for early study discontinuation was consent withdrawn (33 (13.4%) romosozumab-to-denosumab vs 20 (8.2%) placebo-to-denosumab); other reasons such as adverse event (12 (4.9%) vs 11 (4.5%)), administrative decision (3 (1.2%) vs 1 (0.4%)), death (2 (0.8%) vs 1 (0.4%)), and lost to follow-up (2 (0.8%) vs 1 (0.4%)) had similar incidences in both treatment groups
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All procedures performed in studies involving human articipants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. An independent ethics committee or institutional review board approved the study design for each center. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	Funding: Amgen Inc. and UCB Pharma provided assistance with the preparation of the manuscript and funded all costs associated with the development of the manuscript. Jessica Ma (Amgen Inc.) and Jonathan Latham (PharmaScribe, LLC, on behalf of Amgen Inc.) provided medical writing assistance. We thank the subjects and investigators who were part of this study. Similarity at baseline: Women in the romosozumab group were more likely than those in the placebo group to have at least one prevalent vertebral fracture (23.9% vs 18.8% of Japanese

	subjects), and these fractures were more likely to be moderate or severe (13.0% vs 6.9% of subjects; Table 1). Other baseline characteristics were similar between the romosozumab and placebo groups at baseline, including age, body mass index, BMD T-score (lumbar spine, total hip, and femoral neck), percentage of young adult mean, the incidence of nonvertebral fracture at age ≥ 45 years, and 25(OH)D.

Appendice E. Summary of findings
Rischio di frattura

Anabolico – Anti-riassorbitivo

Romosozumab - Denosumab vs Placebo - Denosumab

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	2(AN)->1(AR)	0->1(AR)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fracture at 12 months from switch - Vertebral fracture												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	21/3325 (0.6%)	84/3327 (2.5%)	**RR 0.25** (0.16 a 0.39)	**19 meno per 1.000** (da 21 meno a 15 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO
Fracture at 12 months from switch - Nonvertebral fracture												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	96/3589 (2.7%)	129/3591 (3.6%)	**RR 0.75** (0.57 a 0.99)	**9 meno per 1.000** (da 15 meno a 0 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO
Fracture at 12 months from switch - Major nonvertebral fracture												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	67/3589 (1.9%)	101/3591 (2.8%)	**RR 0.67** (0.49 a 0.92)	**9 meno per 1.000** (da 14 meno a 2 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO
Fracture at 12 months from switch - Hip fracture												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio [a]	nessuno	11/3589 (0.3%)	22/3591 (0.6%)	**RR 0.50** (0.24 a 1.04)	**3 meno per 1.000** (da 5 meno a 0 meno)	⨁⨁⨁◯ MODERATA	CRITICO
Fracture at 12 months from switch - Major osteoporotic fracture												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	2(AN)->1(AR)	0->1(AR)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	68/3589 (1.9%)	110/3591 (3.1%)	**RR 0.62** (0.46 a 0.84)	**12 meno per 1.000** (da 17 meno a 5 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO

Fracture at 24 months from switch - Vertebral fracture

2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	36/3562 (1.0%)	109/3570 (3.1%)	**RR 0.34** (0.24 a 0.50)	**20 meno per 1.000** (da 23 meno a 15 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO

Fracture at 24 months from switch - Nonvertebral fracture

2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio [a]	nessuno	146/3572 (4.1%)	191/3836 (5.0%)	**RR 0.72** (0.49 a 1.07)	**14 meno per 1.000** (da 25 meno a 3 più)	⨁⨁⨁◯ MODERATA	CRITICO

Fracture at 24 months from switch - Major nonvertebral fracture

2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	104/3572 (2.9%)	145/3836 (3.8%)	**RR 0.72** (0.56 a 0.92)	**11 meno per 1.000** (da 17 meno a 3 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO

Fracture at 24 months from switch - Hip fracture

2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	18/3572 (0.5%)	33/3836 (0.9%)	**RR 0.56** (0.32 a 0.99)	**4 meno per 1.000** (da 6 meno a 0 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO

Fracture at 24 months from switch - Major osteoporotic fracture

2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	108/3572 (3.0%)	155/3836 (4.0%)	**RR 0.70** (0.55 a 0.89)	**12 meno per 1.000** (da 18 meno a 4 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO

Fracture at 30 months from switch

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	2(AN)->1(AR)	0->1(AR)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	Studio randomizzato	serio [b]	non importante	non importante	non importante	nessuno	52/848 (6.1%)	76/828 (9.2%)	**RR 0.62** (0.43 a 0.89)	**35 meno per 1.000** (da 52 meno a 10 meno)	⨁⨁⨁◯ MODERATA	CRITICO

Romosozumab - Alendronato vs Solo alendronato

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	2(AN)->1(AR)	0->1(AR)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fracture at 12 months from switch - Nonvertebral fracture												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio [a]	nessuno	105/1739 (6.0%)	127/1726 (7.4%)	**RR 0.81** (0.63 a 1.04)	**14 meno per 1.000** (da 27 meno a 3 più)	⨁⨁⨁◯ MODERATA	CRITICO
Fracture at 12 months from switch - Hip fracture												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante [a]	nessuno	25/1739 (1.4%)	42/1726 (2.4%)	**RR 0.60** (0.37 a 0.97)	**10 meno per 1.000** (da 15 meno a 1 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO
Fracture at 12 months from switch - Vertebral fracture												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	127/2046 (6.2%)	243/2047 (11.9%)	**RR 0.52** (0.40 a 0.68)	**57 meno per 1.000** (da 71 meno a 38 meno)	⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favor to the experimental group.

b. UNCLEAR Risk of Bias for the Random sequence generation, the allocation concealment and the incomplete outcome; HIGH Risk of Bias for Other Bias

Anti-riassorbitivo – anabolico

Anti-riassorbitivo - Teriparatide vs Placebo – Teriparatide

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	1(AR)->2(AB)	1(AR)->2(AB)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Fracture 24 months from switch – Any												
1	studi randomizzati	serio [a]	non importante	non importante	serio [b]	nessuno	3/134 (2.2%)	5/84 (6.0%)	**RR 0.38** (0.09 a 1.53)	**37 meno per 1.000** (da 54 meno a 32 più)	⨁⨁◯◯ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. UNCLEAR Risk of Bias for the Random sequence generation and the allocation concealment; HIGH Risk of Bias for Other Bias

b. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favor to the experimental group.

Appendice F. Lista degli studi inclusi.

Anastasilakis AD, Polyzos SA, Yavropoulou MP, Makras P. Combination and sequential treatment in women with postmenopausal osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2020 Mar;21(4):477-490. doi: 10.1080/14656566.2020.1717468. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31990595.

1. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ; PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med. 2005 Aug 11;353(6):555-65. doi: 10.1056/NEJMoa050336. PMID: 16093464.
2. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, Hadji P, Lyritis G, Oertel H, Nickelsen T, McCloskey EV; EUROFORS Investigators. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):852-60. doi: 10.1210/jc.2007-0711. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18160462.
3. Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, Hirao M, Kaneshiro S, Noguchi T, Tsukamoto Y, Yoshikawa H. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis. J Bone Miner Metab. 2017 Jan;35(1):91-98. doi: 10.1007/s00774-015-0731-x. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26762133.
4. Gonnelli S, Martini G, Caffarelli C, Salvadori S, Cadirni A, Montagnani A, Nuti R. Teriparatide's effects on quantitative ultrasound parameters and bone density in women with established osteoporosis. Osteoporos Int. 2006 Oct;17(10):1524-31. doi: 10.1007/s00198-006-0157-3. Epub 2006 Jun 9. PMID: 16767526.
5. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, Dokoupilova E, Engelke K, Finkelstein JS, Genant HK, Goemaere S, Hyldstrup L, Jodar-Gimeno E, Keaveny TM, Kendler D, Lakatos P, Maddox J, Malouf J, Massari FE, Molina JF, Ulla MR, Grauer A. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Sep 30;390(10102):1585-1594. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31613-6. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28755782.
6. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Lancet. 2015;386(9999):1147-1155. doi:10.1016/S0140-6736(15)61120-5
7. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, Gielen E, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. J Bone Miner Res. 2019 Mar;34(3):419-428. doi: 10.1002/jbmr.3622. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30508316.
8. Middleton ET, Steel SA, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate exposure on the treatment response to teriparatide in clinical practice. Calcif Tissue Int. 2007 Nov;81(5):335-40. doi: 10.1007/s00223-007-9066-5. Epub 2007 Oct 16. PMID: 17938845.
9. Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, Watts NB, Luckey M, Adachi J, Saag K, Greenspan SL, Seeman E, Boonen S, Meeves S, Lang TF, Bilezikian JP; Open-label Study to Determine How Prior Therapy with Alendronate or Risedronate in Postmenopausal Women with Osteoporosis Influences the Clinical Effectiveness of Teriparatide Investigators. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3785-93. doi: 10.1210/jc.2008-0353. Epub 2008 Aug 5. PMID: 18682511; PMCID: PMC5399468.
10. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. JBMR Plus. 2018 Jun 2;2(5):289-294. doi: 10.1002/jbm4.10054. PMID: 30283910; PMCID: PMC6139701.

11. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, Audran M, Barker C, Anastasilakis AD, Fraser WD, Nickelsen T; EUROFORS Investigators. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. J Bone Miner Res. 2008 Oct;23(10):1591-600. doi: 10.1359/jbmr.080506. PMID: 18505369.
12. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. J Bone Miner Res. 2005 Sep;20(9):1507-13. doi: 10.1359/JBMR.050501. Epub 2005 May 2. PMID: 16059622.
13. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457.

Hand search:

1. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143.
2. Fahrleitner-Pammer A, Burr D, Dobnig H, Stepan JJ, Petto H, Li J, Krege JH, Pavo I. Improvement of cancellous bone microstructure in patients on teriparatide following alendronate pretreatment. Bone. 2016 Aug;89:16-24. doi: 10.1016/j.bone.2016.05.004. Epub 2016 May 13. PMID: 27185100.
3. Kendler DL, Bone HG, Massari F, Gielen E, Palacios S, Maddox J, Yan C, Yue S, Dinavahi RV, Libanati C, Grauer A. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. Osteoporos Int. 2019 Dec;30(12):2437-2448. doi: 10.1007/s00198-019-05146-9. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31628490; PMCID: PMC6877701.

Dalla stringa di ricerca:

1. Cosman F, Lewiecki EM, Ebeling PR, Hesse E, Napoli N, Matsumoto T, Crittenden DB, Rojeski M, Yang W, Libanati C, Ferrari S. T-Score as an Indicator of Fracture Risk During Treatment With Romosozumab or Alendronate in the ARCH Trial. J Bone Miner Res. 2020 Jul;35(7):1333-1342. doi: 10.1002/jbmr.3996. Epub 2020 May 22. PMID: 32445228.
2. Miyauchi A, Dinavahi RV, Crittenden DB, Yang W, Maddox JC, Hamaya E, Nakamura Y, Libanati C, Grauer A, Shimauchi J. Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension. Arch Osteoporos. 2019 Jun 5;14(1):59. doi: 10.1007/s11657-019-0608-z. PMID: 31168657; PMCID: PMC6551345.

Evidence to Decision Framework

CLINICAL QUESTION 4: QUALE STRATEGIA TERAPEUTICA, SIA A BREVE CHE A LUNGO TERMINE, RISULTA PIÙ EFFICACE NEL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON FRATTURA DA FRAGILITÀ?

POPOLAZIONE:	Pazienti con frattura non derivante da un trauma efficiente o non fratturati
INTERVENTO:	Sequenzialità trattamento anabolico-anti-riassorbitivo (e viceversa)
CONFRONTO:	Assenza delle condizioni sopra citate
ESITI PRINCIPALI:	**Critici:** - BMD - Rischio di frattura
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	Popolazione, SSN: • organizzazione ed erogazione dei servizi per la gestione dei pazienti con frattura da fragilità.
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno (Il Prof. Gonnelli è tra gli autori dell'articolo n. 4. La Prof.ssa Brandi è tra gli autori dell'articolo n. 13). Membri assenti: Dott. Leone

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ●Si ○ Varia ○ Non so	L'aumento delle opzioni farmacologiche disponibili con meccanismi d'azione diversi ed innovativi e la possibilità oggi di programmare eventuali più opportune strategie terapeutiche di combinazione o di tipo sequenziale nel lungo termine. La terapia farmacologica per la prevenzione della perdita ossea e per la gestione del rischio fratturativo si è notevolmente sviluppata dall'ultima decade dello scorso secolo a tutt'oggi. Questo ha prodotto un significativo aumento delle opzioni terapeutiche a disposizione del clinico. Tra queste un nuovo potente farmaco con azione anti-riassorbitiva: il denosumab (Dmab), un anticorpo monoclonale diretto contro il RANK-ligando che agisce inibendo sia il processo di differenziazione che l'attività e la sopravvivenza osteoclastica (Cosman 2017). Tra i farmaci anabolici che, se somministrati in maniera intermittente, agiscono tramite il recettore del PTH stimolando l'attività osteoblastica e favorendo così la neoformazione ossea vi sono il teriparatide (TPD) e l'abaloparatide (non attualmente disponibile in Italia). Di recente approvazione ed introduzione vi è infine il Romosozumab (Rmab), un nuovo tipo di agente che differisce dal TPD, l'unico farmaco anabolico oggi disponibile in Italia, in quanto, andando a bloccare l'azione della sclerostina, un inibitore del pathway di Wnt (Shobak 2020), consente di ottenere un effetto combinato di stimolazione della neoformazione e contemporanea inibizione del riassorbimento osseo, che permette di accelerare ed amplificare notevolmente la finestra terapeutica anabolica (il Rmab è definito per questo osteoregolatore o bone builder) (Cosman 2016). La disponibilità di approcci terapeutici con meccanismi d'azione così diversi rende ora indispensabile identificare non più solo quale sia la molecola più appropriata per ciascuna condizione clinica ma piuttosto quale possa essere la strategia farmacologica (a medio-lungo termine) ideale mediante approcci di tipo combinato o sequenziale (Cosman 2017, Shobak 2020). Negli ultimi anni si sono resi disponibili studi di combinazione che hanno mostrato il possibile effetto sinergico di alcuni farmaci somministrati in associazione, perlomeno in termini di risultati densitometrici, anche se mancano documentazioni in termini di efficacia anti-fratturativa. Esistono peraltro terapie farmacologiche che possono essere eseguite solo per un periodo limitato di tempo come, ad esempio, il TPD e il Rmab, che rispettivamente prevedono un ciclo di trattamento di 24 e 12 mesi. È noto che determinati trattamenti quando vengono sospesi si accompagnano ad un indesiderato rebound della perdita ossea che può vanificare anche gran parte dell'effetto densitometrico ottenuto ed associarsi ad un aumento del rischio di frattura. Questo si verifica in particolare con i farmaci ad azione anabolizzante (TPD e Rmab) ma soprattutto con il Dmab. Per questo è fondamentale in questi casi prevedere sempre una terapia sequenziale adeguata dopo la sospensione di questi trattamenti. Gli effetti densitometrici delle terapie ad azione anabolizzante (TPD e Rmab) vengono in qualche modo consolidati ed amplificati da una successiva terapia anti-riassorbitiva (Cosman 2017), mentre un trattamento con aminobisfosfonati alla sospensione del Dmab può prevenire il previsto peggioramento densitometrico e l'aumento del rischio di frattura. È d'altra parte noto che determinati approcci sequenziali possono produrre effetti svantaggiosi: diversi studi hanno dimostrato che la risposta densitometrica, specie a livello dei siti corticali, al TPD è consistentemente limitata nei soggetti che arrivano da un potente trattamento anti-riassorbitivo (Cosman 2017). Nei pazienti che si fratturano sotto trattamento anti-riassorbitivo con Dmab lo shift verso il TPD potrebbe addirittura essere pericoloso per il conseguente eccessivo aumento del turnover osseo. In questo caso l'alternativa può essere che quella di selezionare un approccio diverso con Rmab (Shobak 2020) oppure l'avvio di una terapia combinata del Dmab con TPD (Cosman 2017, Anastasilakis 2020). *Per il seguente dominio si riconosce il prezioso contributo del Professor Rossini, il Professor Gatti ed il Dottor Adami.*	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so	Il Quesito Clinico di interesse è volto ad identificare la strategia terapeutica migliore da somministrare ai pazienti fratturati o a rischio di sperimentare una frattura da fragilità. I clinici coinvolti nel Panel hanno fornito un supporto, anche in termini di letteratura, che ha permesso di individuare, tramite hand search, una revisione sistematica, di cui si sono considerati eleggibili 13 articoli, e 4 pubblicazioni relative a clinical trial. Inoltre, poiché la pubblicazione più recente risultava datata al 2019, è stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 2019 al 22 febbraio 2021, da cui si sono individuati 381 records. Al fine di esaminare la miglior evidenza scientifica possibile, si sono considerati eleggibili i soli articoli relativi a clinical trial o revisioni sistematiche (n=2). Sono state, così, individuate, in totale, 19 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto. Il presente Quesito Clinico si pone come principali obiettivi i) la valutazione del cambiamento nella BMD rispetto al baseline e ii) del rischio di frattura, a seguito di uno switch nella strategia terapeutica, passando da trattamento anabolico ad anti-riassorbitivo o viceversa. **CRITICI** **3. Test della DXA** *Sequenza: Anabolico – anti-riassorbitivo* 1. Romosozumab - Denosumab vs Placebo - Denosumab Per la comparazione di interesse sono state trovate 3 pubblicazioni (Cosman 2016, Lewiecki 2019, Miyauchi 2019) relative al FRAME Study, in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6, 12 e 24 mesi dallo switch. Nella popolazione studiata, il 21.7% e 21.8% dei pazienti, a cui è stato somministrato rispettivamente Romosozumab o placebo in prima fase, presentava precedenti fratture non vertebrali, mentre il 18.7% e 18% presentava precedenti fratture vertebrali. In particolare, rispettivamente per i due gruppi (Romosozumab o placebo in prima fase), il 13.8% e il 14.1% ha sperimentato una sola frattura vertebrale precedente, e il 4.1% e il 4.6% due fratture vertebrali precedenti. Nel sottogruppo relativo alle sole donne giapponesi (Miyuachi 2019), tali percentuali si alzano rispettivamente a 14.3% e 19%, e 4.5% e 4.9% per una o due fratture vertebrali precedenti. Dalla Figura 1 emerge un incremento della BMD rispetto al baseline più marcato nel gruppo di pazienti a cui è stato somministrato trattamento anabolico seguito da anti-riassorbitivo rispetto al gruppo a cui in prima linea è stato somministrato placebo. Gli studi di Lewiecki 2019 e Miyauchi	

2019 hanno riportato una differenza statisticamente significativa (p<0.001) a 12 e 24 mesi per tutti e 3 i siti in cui è stata valutata la BMD (colonna vertebrale, femore prossimale, collo del femore).

Figura 1. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6, 12 e 24 mesi dallo switch da Romosozumab o placebo, a Denosumab.

2. Teriparatide - Denosumab vs Teriparatide – Alendronato o Minodronato

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Niimi 2018) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 12 mesi dallo switch.

Nella popolazione studiata, rispettivamente per il gruppo di pazienti trattati in seconda fase con Denosumab, Alendronato o Minodronato, il 71%, 63%, 65% presentava precedenti fratture vertebrali; il 15%, 17% e 27% precedenti fratture del femore prossimale, con una differenza fra i gruppi statisticamente significativa (p=0.06); il 6%, 9% e 5% precedenti fratture del femore distale, e 1%, 1% e 3% precedenti fratture dell'omero prossimale.

Dalla Tabella 2 e Figura 2 emerge un incremento della BMD rispetto al baseline più marcato nel gruppo di pazienti a cui è stato somministrato trattamento anabolico (Teriparatide) seguito da Denosumab rispetto al gruppo di pazienti a cui in seconda linea è stato somministrato Alendronato o Minodronato per entrambi i siti in cui è stata valutata la BMD (colonna vertebrale e collo del femore). Lo studio riporta una differenza statisticamente significativa a livello della colonna vertebrale (p<0.01).

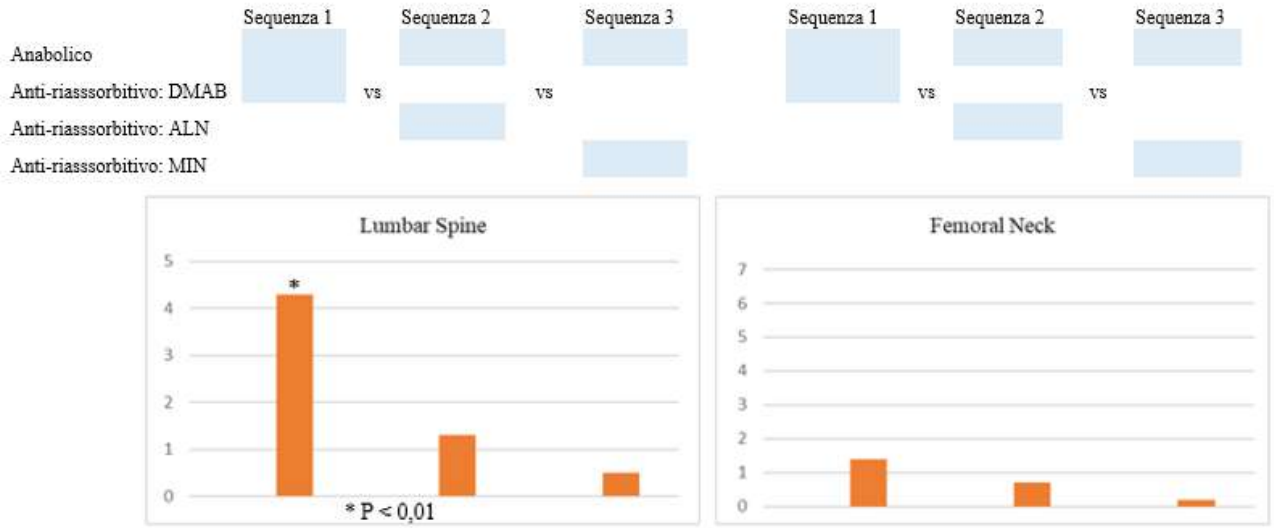


Figura 2. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 12 mesi dallo switch da trattamento anabolico ad anti-riassorbitivo.

3. Romosozumab - Alendronato vs Solo alendronato

Per la comparazione di interesse sono state trovate 2 pubblicazioni (Cosman 2020, Saag 2017) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato rispettivamente valutato a 12 e 30 mesi dallo switch.

I soggetti inclusi nello studio sono soggetti fratturati, di cui, il 37% e il 38% rispettivamente per il gruppo a cui in prima fase è stato somministrato Romosozumab o Alendronato, presentava precedenti fratture vertebrali, e il 9% precedenti fratture del femore prossimale.

Dalla Figura 3 emerge un incremento della BMD rispetto al baseline più marcato nel gruppo di pazienti a cui è stato somministrato trattamento anabolico in prima fase rispetto al gruppo di pazienti trattati solo con alendronato. Lo studio di Cosman 2020 riporta differenze statisticamente significative per tutti e 3 i siti in cui è stata valutata la BMD ($p<0.001$).

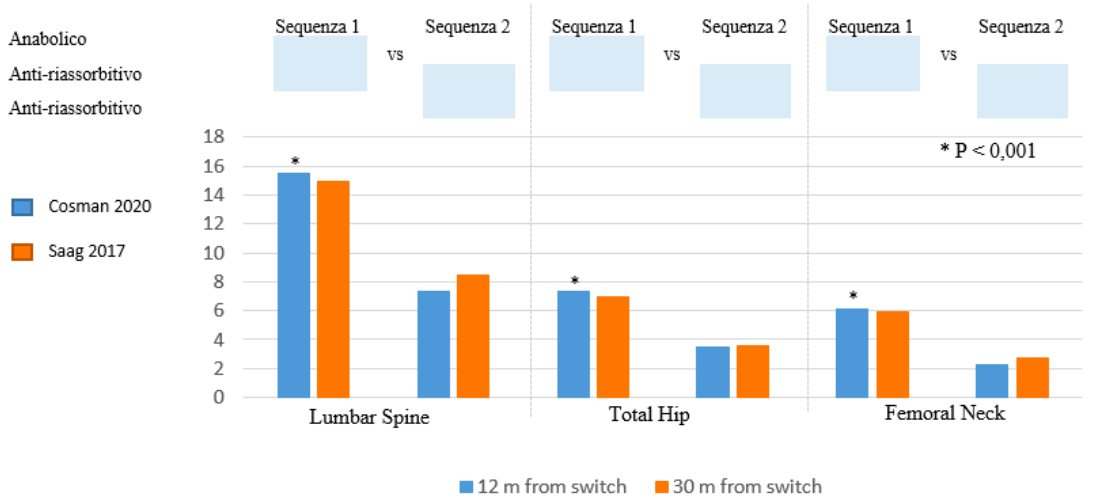


Figura 3. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 12 e 30 mesi dallo switch da Romosozumab ad Alendronato o trattamento con solo Alendronato.

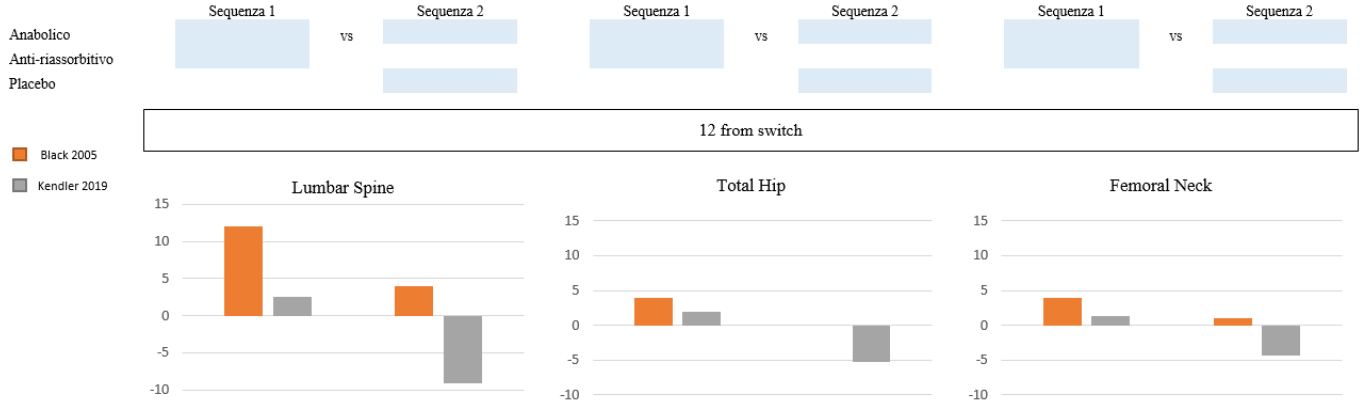
4. Anabolico - Anti-riassorbitivo vs Anabolico-placebo

Per la comparazione di interesse sono state trovate 2 pubblicazioni (Black 2005, Kendler 2019) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 12 mesi dallo switch, rispettivamente per le sequenze Teriparatide-Bisfosfonati/Teriparatide-placebo (Black 2005) e Romosozumab-Denosumab/Romosozumab-placebo (Kendler 2019).

Nella popolazione analizzata dallo studio di Black 2005, il 50.8% e il 45% di soggetti presentava precedenti fratture cliniche, rispettivamente per il gruppo di pazienti trattati con anti-riassorbitivo o placebo in seconda fase. Lo studio di Kendler 2019, invece, considera una popolazione di pazienti non fratturati.

Dalla Figura 4 emerge un incremento della BMD rispetto al baseline più marcato nel gruppo di pazienti a cui, a seguito del trattamento con anabolico, è stato somministrato un farmaco anti-riassorbitivo e non il placebo.

Figura 4. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 12 mesi dallo switch da trattamento anabolico-anti-riassorbitivo o anabolico-placebo.



Anti-riassorbitivo - Anabolico

1. Anti-riassorbitivo - Teriparatide vs Placebo - Teriparatide

Per la comparazione di interesse sono state trovate 3 pubblicazioni (Obermayer-Pietsch 2008, Middleton 2007, Fahrleitner-Pammer 2016) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6, 12, 18 e 24 mesi dallo switch, rispettivamente da Bisfosfonati o placebo a Teriparatide (Obermayer-Pietsch 2008, Middleton 2007) o, nello specifico, da Alendronato o placebo a Teriparatide (Fahrleitner-Pammer 2016).

Le popolazioni analizzate da Obermayer-Pietsch 2008 e Middleton 2007 comprendono i soli soggetti con almeno una frattura da fragilità vertebrale o non vertebrale, mentre nei criteri di inclusione riportati da Fahrleitner-Pammer 2016 non viene citata la presenza di una precedente frattura osteoporotica.

Dalla Figura 5 emergono chiare evidenze che il trattamento con anti-riassorbitivo in prima linea sia più efficace in termini di incremento della BMD rispetto ai valori registrati al baseline dal momento dello switch a Teriparatide rispetto al placebo. Tali risultati mostrano, infatti, come il farmaco anabolico, assunto in seconda fase a seguito del trattamento con anti-riassorbitivo, riduca l'effetto del primo sull'incremento della BMD.

Figura 5. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6,12,18 e 24 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo o placebo ad anabolico.

2. Anti-riassorbitivo – Teriparatide vs solo Anti-riassorbitivo

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Gonnelli 2016) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6 e a 12 mesi dallo switch da anti-riassorbitivo a Teriparatide, o di nuovo anti-riassorbitivo.

In questa popolazione sono state escluse tutte le donne che presentavano una frattura clinica nei 3 mesi precedenti allo studio.

Dalla Figura 6 emerge come, nel gruppo sottoposto a switch nel trattamento, si sia registrato un aumento della BMD rispetto al baseline sia a 6 che a 12 mesi dallo switch a livello della colonna vertebrale, ma non del femore prossimale e del collo del femore.

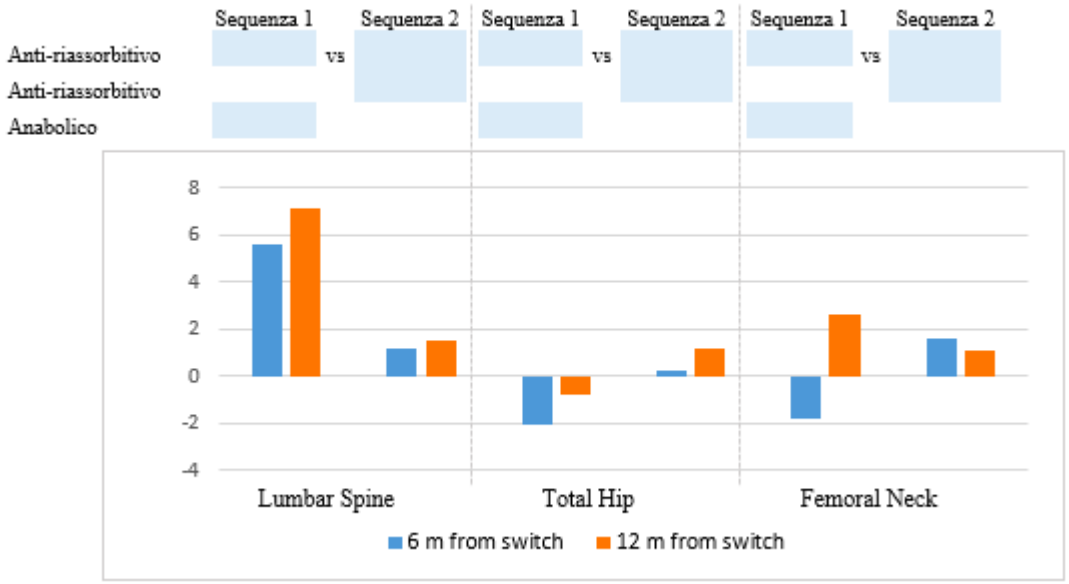


Figura 6. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6 e 12 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo ad anabolico o solo trattamento con anti-riassorbitivo.

3. Anti-riassorbitivo – Anabolico (Romosozumab o Teriparatide)

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Langdhal 2017) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6 e a 12 mesi dallo switch da anti-riassorbitivo a Romosozumab o Teriparatide.

Tutte le donne analizzate dallo studio presentavano almeno una frattura non vertebrale.

Dalla Figura 7 emergono chiare evidenze che, somministrando un anabolico in seconda fase, il più efficace in termini di incremento nella BMD rispetto ai valori registrati al baseline, risulta il Romosozumab, con differenze significative riportate a 6 e a 12 mesi dallo switch per i siti della colonna vertebrale e del femore prossimale, e a 6 mesi per il collo del femore.

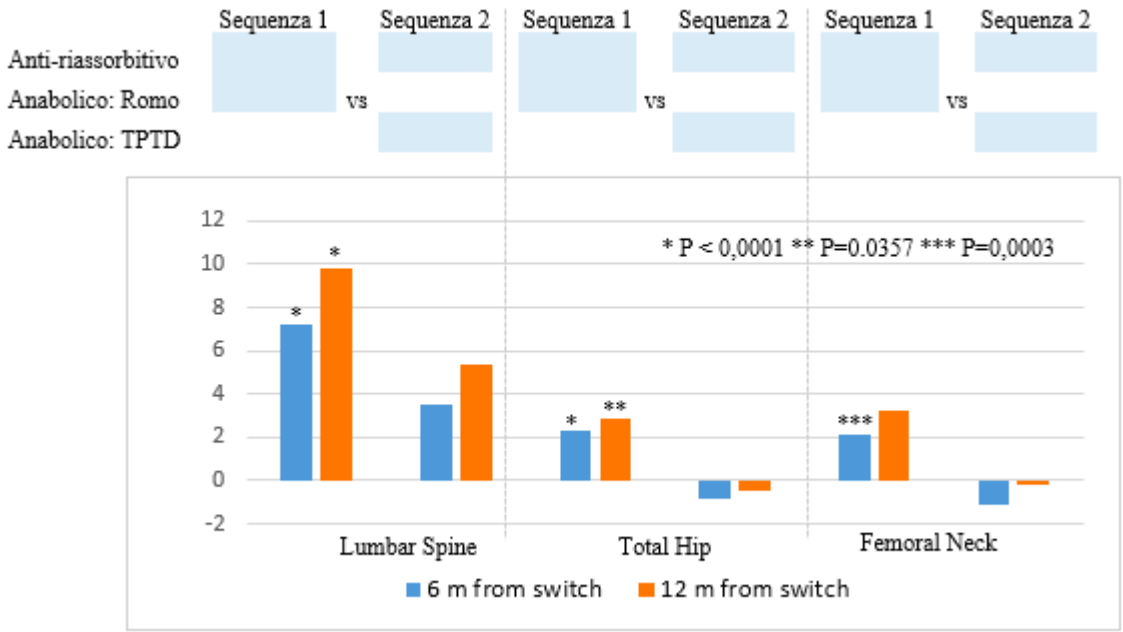


Figura 7. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6 e 12 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo ad anabolico con Romosozumab o Teriparatide.

4. Anti-riassorbitivo (Risedronato vs Alendronato) - Teriparatide

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Miller 2008) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6 e a 12 mesi dallo switch, da Risedronato o Alendronato a Teriparatide.

Nella popolazione analizzata da Miller 2008, il 69.2% dei pazienti a cui in prima fase è stato somministrato Risedronato, e il 68.5% di pazienti a cui è stato somministrato Alendronato, presentava precedenti fratture da fragilità, di cui, rispettivamente nei due gruppi, l'11.6% e il 17.1% relative alla colonna vertebrale, l'11% e il 12.3% relative al polso, il 5.5% e il 6.8% agli arti superiori, e il 5.5% e il 4.1% al femore prossimale.

Dalla Figura 8 emergono chiare evidenze che, somministrando un anti-riassorbitivo in prima fase, il più efficace in termini di incremento nella BMD rispetto ai valori registrati al baseline, risulta il Risedronato, con differenze significative a 6 mesi dallo switch per il sito del femore prossimale, e a 12 mesi per entrambi i siti considerati (colonna vertebrale e femore prossimale).

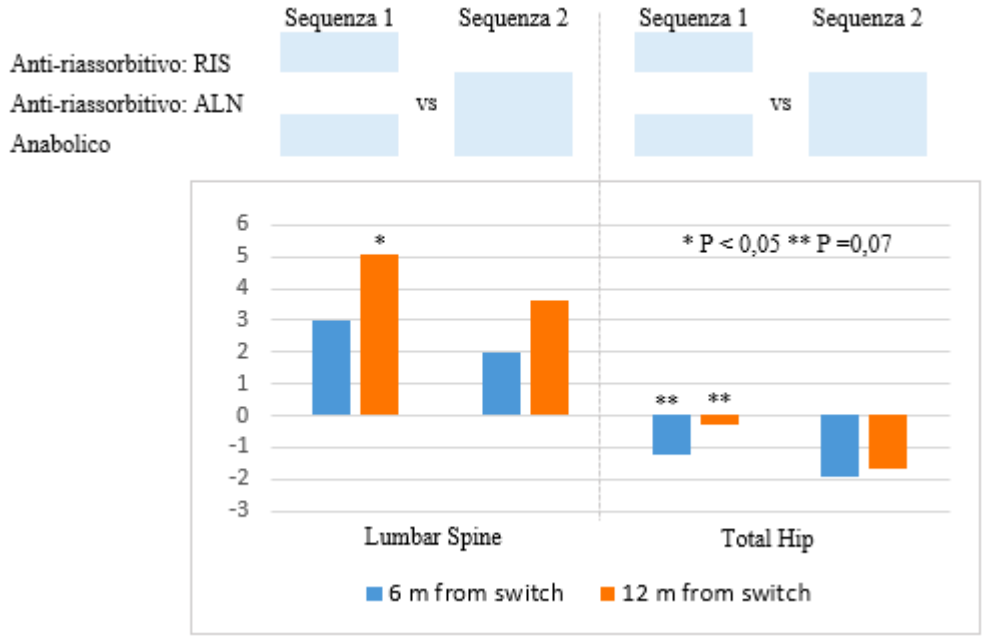


Figura 8. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6 e 12 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo con Risedronato o Alendronato ad anabolico.

5. Anti-riassorbitivo (Risedronato, Alendronato, Etidronato, Non bisfosfonato) - Teriparatide

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Boonen 2008) in cui il cambiamento percentuale di BMD rispetto al baseline è stato valutato a 6, 12, 18 e a 24 mesi dallo switch, da Risedronato, Alendronato, Etidronato o Non bisfosfonato a Teriparatide.

Tutte le donne analizzate dallo studio presentavano almeno una frattura vertebrale o non vertebrale nei 3 anni precedenti al reclutamento.

Dalla Figura 9 si nota come, somministrando un anti-riassorbitivo in prima fase, il più efficace in termini di incremento nella BMD rispetto ai valori registrati al baseline, risulta l'Etidronato, con differenze significative per il sito della colonna vertebrale a 6 e a 12 mesi dallo switch rispetto al Risedronato e Alendronato, e a 18 e 24 mesi dallo switch rispetto a non bisfosfonati; per il collo del femore a 18 mesi rispetto all'Alendronato.

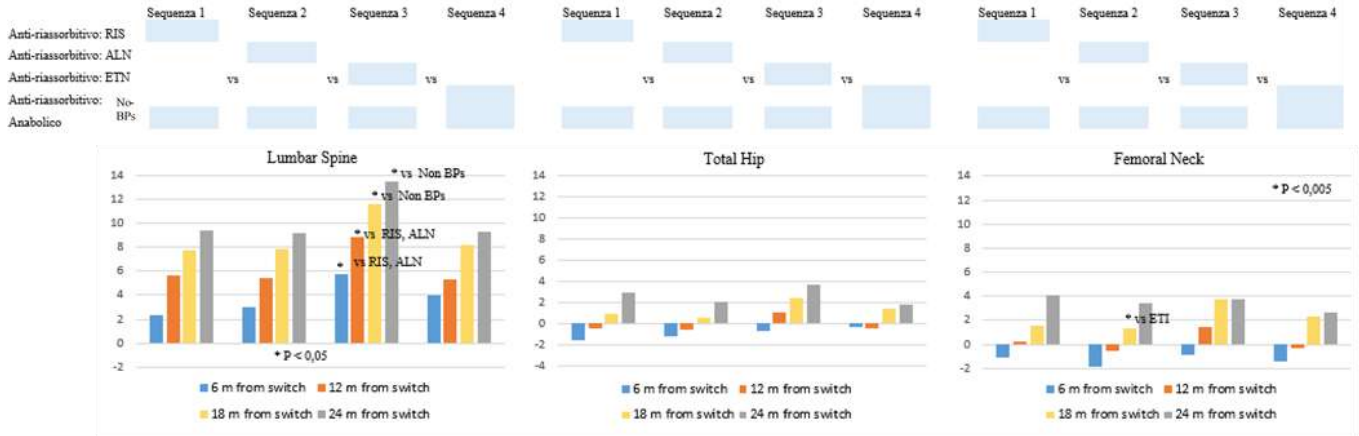


Figura 9. Cambiamento percentuale della BMD dal baseline a 6, 12, 18 e 24 mesi dallo switch da trattamento anti-riassorbitivo con Risedronato, Alendronato, Etidronato o Non bisfosfonato ad anabolico.

Confronto diretto

È stata trovata una sola pubblicazione (Leder 2015), relativa al DATA-Switch study, che confrontasse direttamente la sequenza anabolico - anti-riassorbitivo con la sequenza opposta data da anti-riassorbitivo - anabolico.

Per la sequenza anabolico – anti-riassorbitivo il 52% dei soggetti aveva una precedente frattura clinica, mentre per la sequenza anti-riassorbitivo – anabolico, presentava una precedente frattura clinica solo il 37% dei soggetti.

Dalla figura riportata nell'articolo si evince come, sia a 12 che a 24 mesi dallo switch, vi sia un incremento dei valori della BMD rispetto a quelli registrati al baseline, sia per il sito della colonna vertebrale, che del collo del femore e del femore prossimale, nei pazienti trattati in prima fase con farmaco anabolico (linea blu); per il sito del radio distale, tale incremento risulta migliore solo dopo 24 mesi dallo switch. Inoltre, per i siti di radio distale, collo del femore e femore prossimale, osservando l'andamento della BMD per i soggetti che hanno assunto in prima fase un trattamento anti-riassorbitivo (linea rossa), si nota, a seguito dello switch a trattamento anabolico, un decremento nei valori della BMD, sottolineando come il trattamento con farmaco anabolico in seconda fase possa compromettere l'effetto dell'anti-riassorbitivo assunto in prima fase.

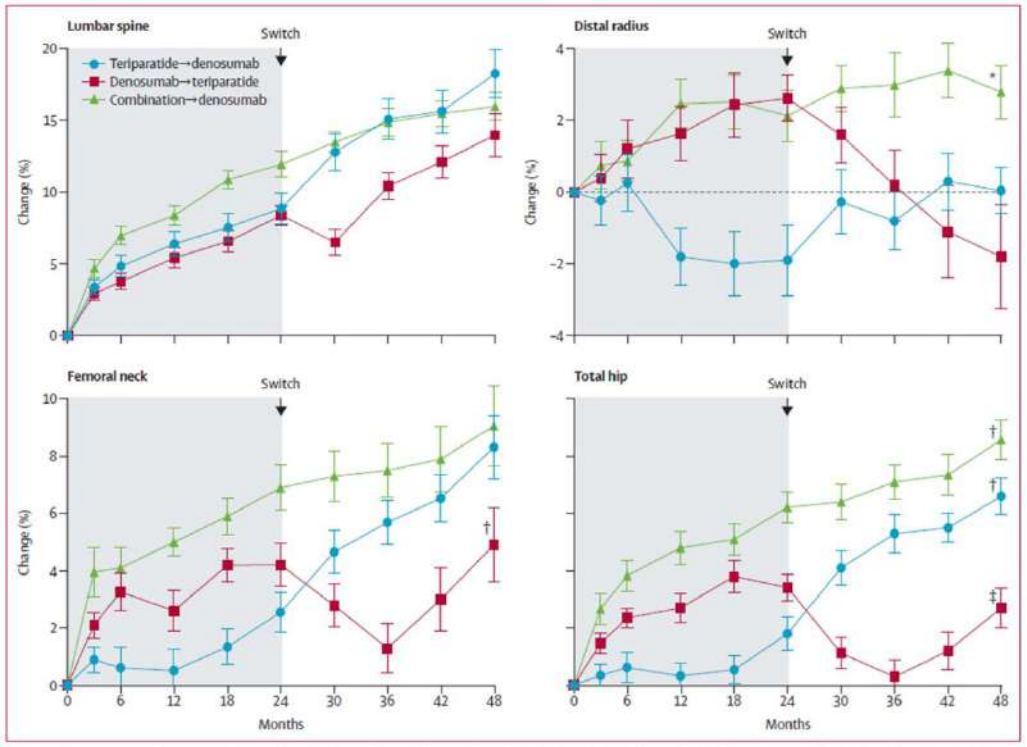


Figure 3: **Mean percent change (SEM; error bars) in bone mineral density from baseline to 48 months in the lumbar spine, 1/3 distal radius, femoral neck, and total hip**

*p<0·01 versus both other groups. †p<0·05 versus both other groups. ‡p<0·0005 versus both other groups.

2. Rifrattura

Anabolico – anti-riassorbitivo

1. Romosozumab - Denosumab vs Placebo - Denosumab

Per la comparazione di interesse sono state trovate 4 pubblicazioni (Cosman 2016, Lewiecki 2019, Miyauchi 2019, Prince 2005) relative al FRAME Study, in cui il rischio di frattura è stato valutato a 12, 24 e 30 mesi dallo switch.

Dalla Figura 10, emerge come, a 12 mesi dallo switch (Cosman 2016), il trattamento in prima fase con farmaci anabolici, in particolare con Romosozumab, risulti significativamente protettivo rispetto al trattamento con placebo per il rischio di frattura.

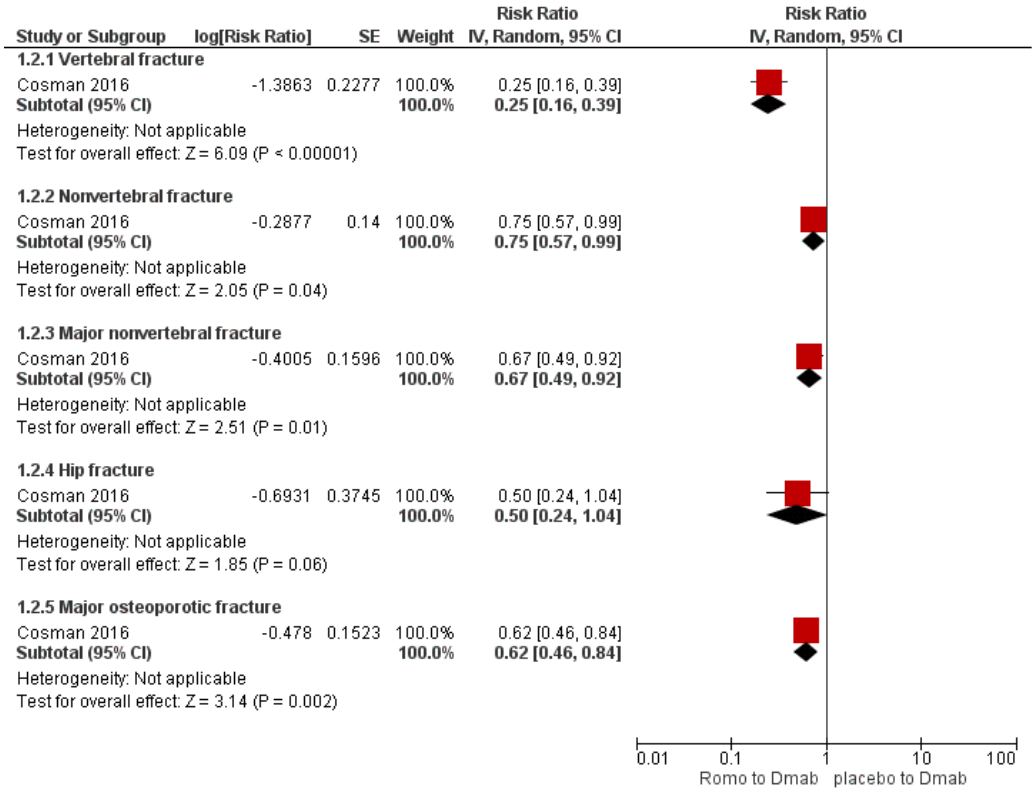


Figura 10. Rischio di frattura a 12 mesi dallo switch da Romosozumab o placebo, a Denosumab.

Risultati simili sono stati ottenuti anche valutando il rischio di frattura a 24 mesi dallo switch (Lewiecki 2019, Miyauchu 2019) (Figura 11).

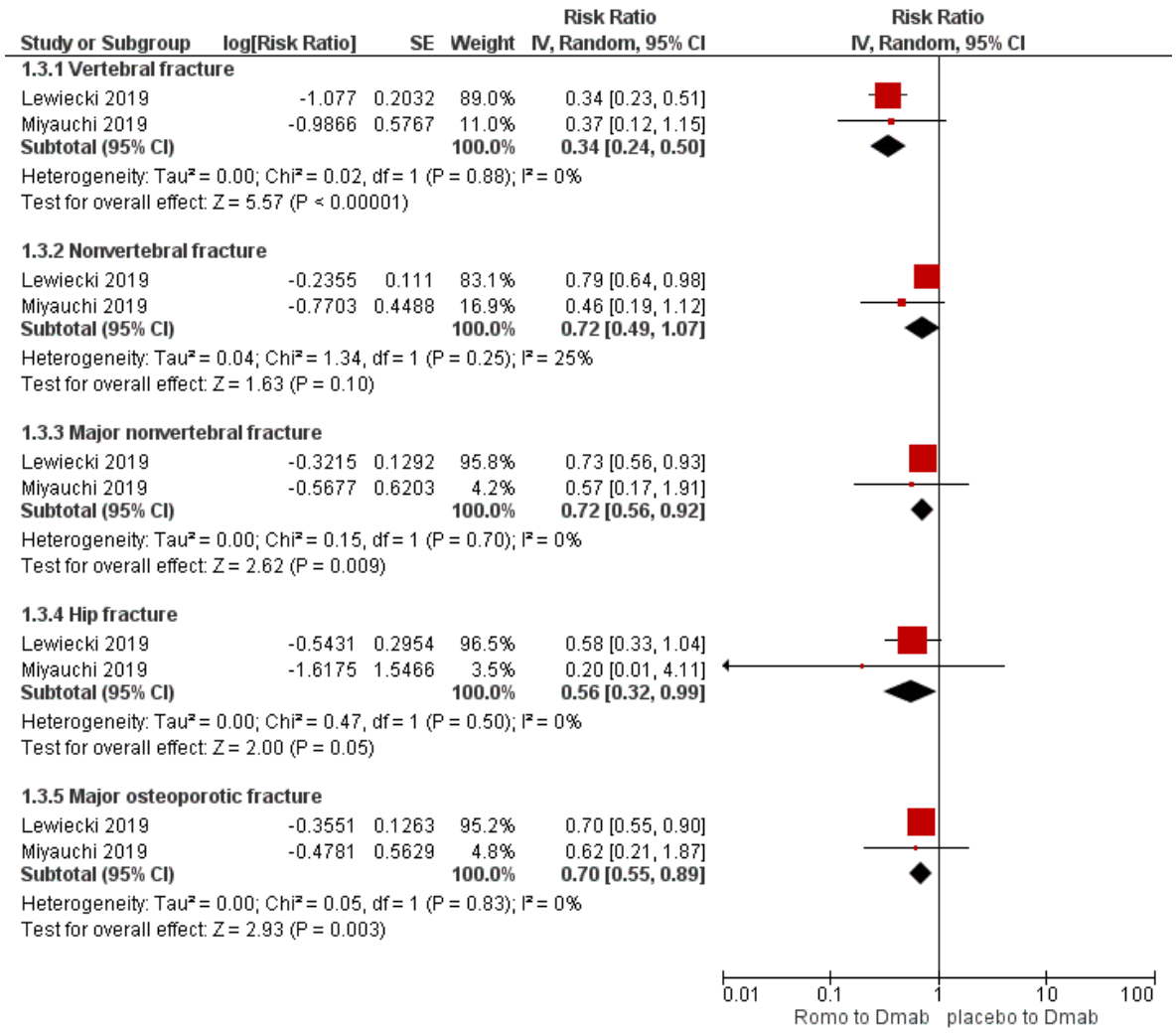


Figura 11. Rischio di frattura a 24 mesi dallo switch da Romosozumab o placebo, a Denosumab.

Anche nel caso in cui venga somministrato in prima fase il teriparatide (sia per 20 che 40 µg), il rischio di rifrattura risulta minore nel gruppo di pazienti con almeno una frattura da fragilità vertebrale a cui è stata assegnata la sequenza anabolico - anti-riassorbitivo rispetto che placebo – anti-riassorbitivo (Prince 2005).

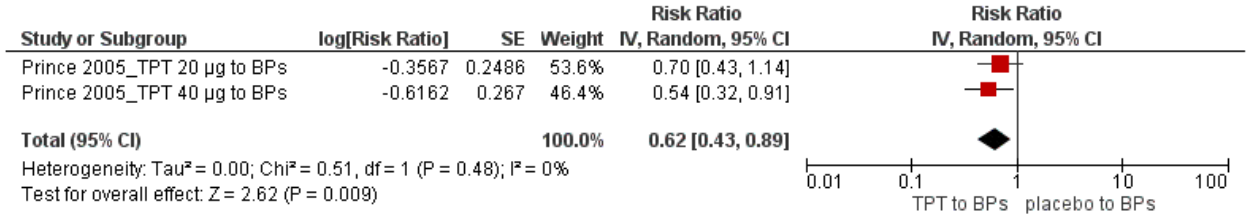


Figura 12. Rischio di frattura a 30 mesi dallo switch da Teriparatide o placebo, a bisfosfonati.

2. Romosozumab - Alendronato vs Solo alendronato

Per la comparazione di interesse sono state trovate 2 pubblicazioni (Cosman 2020, Saag 2017) in cui il rischio di frattura è stato valutato a 12 mesi dallo switch.

Dalla Figura 13, emerge come, a 12 mesi dallo switch, il trattamento in prima fase con farmaci anabolici, in particolare con Romosozumab, risulti significativamente protettivo rispetto al trattamento con solo Alendronato sia in prima che in seconda fase.

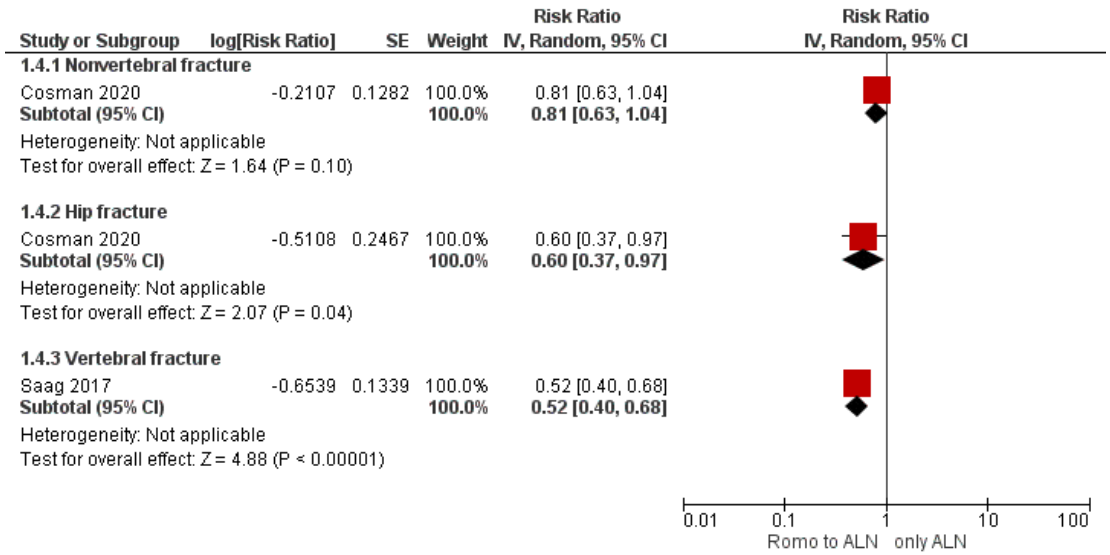


Figura 13. Rischio di frattura a 12 mesi dallo switch da Romosozumab o Alendronato, ad Alendronato.

Anti-riassorbitivo - Anabolico

1. Anti-riassorbitivo - Teriparatide vs Placebo - Teriparatide

Per la comparazione di interesse è stata trovata una sola pubblicazione (Obermayer-Pietsch 2008) in cui il rischio di frattura è stato valutato a 12 mesi dallo switch, da Bisfosfonati o placebo a Teriparatide.

Dalla Figura 14 emerge come i pazienti inizialmente trattati con farmaco anti-riassorbitivo e poi con anabolico, abbiano un rischio di frattura minore rispetto ai pazienti inizialmente trattati con placebo, sebbene non significativo.

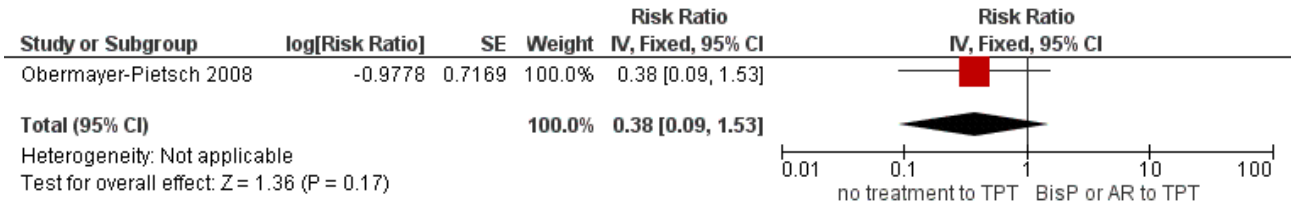


Figura 14. Rischio di frattura a 12 mesi dallo switch da Anti-riassorbitivo o placebo, ad anabolico.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Il Quesito Clinico di interesse è volto ad identificare la strategia terapeutica migliore da somministrare ai pazienti fratturati o a rischio di sperimentare una frattura da fragilità. I clinici coinvolti nel Panel hanno fornito un supporto, anche in termini di letteratura, che ha permesso di individuare, tramite hand search, una revisione sistematica, di cui si sono considerati eleggibili 13 articoli, e 4 pubblicazioni relative a clinical trial. Inoltre, poiché la pubblicazione più recente risultava datata al 2019, è stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 2019 al 22 febbraio 2021, da cui si sono individuati 381 records. Al fine di esaminare la miglior evidenza scientifica possibile, si sono considerati eleggibili i soli articoli relativi a clinical trial o revisioni sistematiche (n=2). Sono state, così, individuate, in totale, 19 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, tuttavia nessuna di queste è stata selezionata per il dominio clinico di interesse.	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata Alta ○ Nessuno studio incluso	In Appendice D è riportata la qualità degli RCT considerati per rispondere al quesito clinico di interesse. Considerando la qualità outcome-centrica suggerita dal metodo GRADE, considerando gli studi randomizzati e controllati (miglior evidenza scientifica disponibile) la qualità delle prove risulta: Moderata	

Valori

C’è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ● Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Cochrane Library ed Embase che ha portato a individuare 42 records da cui è stato selezionato uno studio per rispondere al quesito di interesse. I farmaci anti-riassorbitivi, in particolare i bisfosfonati, vengono abitualmente utilizzati come trattamento di prima linea per le donne in post-menopausa con osteoporosi. Mentre il teriparatide (PTH 1-34), agente anabolico, è tipicamente usato come trattamento di seconda linea per i pazienti con osteoporosi grave e ad alto rischio di frattura. Il teriparatide, inoltre, può essere utilizzato come trattamento alternativo per i pazienti che hanno sviluppato effetti collaterali, che sono intolleranti, o che hanno subito nuove fratture mentre erano trattati con altri farmaci per l'osteoporosi. Pertanto, nella pratica clinica, la maggior parte dei pazienti che ricevono teriparatide hanno precedentemente ricevuto almeno uno dei diversi tipi di bisfosfonati. Tuttavia, alcuni studi clinici hanno dimostrato che la precedente esposizione ai bisfosfonati può ritardare l'aumento della BMD nei pazienti che hanno successivamente iniziato il trattamento con Teriparatide. Lo studio osservazionale europeo Forsteo (EFOS) è uno studio osservazionale prospettico e multicentrico, condotto in otto paesi europei (Austria, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, The Paesi Bassi e Svezia) della durata di 36 mesi avviato subito dopo l'approvazione europea del teriparatide per il trattamento delle donne in post-menopausa con osteoporosi e ad alto rischio di frattura. Lo studio è stato condotto dall'aprile 2004 (primo paziente arruolato) fino a febbraio 2009 (ultimo paziente completato). In totale, sono state arruolate 1649 donne che presentavano un rischio molto alto di frattura dato dalla loro età, bassi valori di BMD, numero di precedenti fratture osteoporotiche, numerose comorbidità e fattori di rischio per bassa massa ossea e cadute, che stavano per iniziare il trattamento con teriparatide. Di queste pazienti, al momento del reclutamento o precedentemente, 1161 (73,4%) avevano assunto bisfosfonati. La persistenza al trattamento con teriparatide è risultata alta e simile nei soggetti che hanno o non hanno precedentemente assunto bisfosfonati. La riduzione del mal di schiena misurato con il punteggio VAS risulta significativamente più alto nel gruppo di pazienti non precedentemente trattate con bisfosfonati in tutti i punti temporali successivi al basale (Fig. 3), sebbene la differenza assoluta fosse<11 mm.	

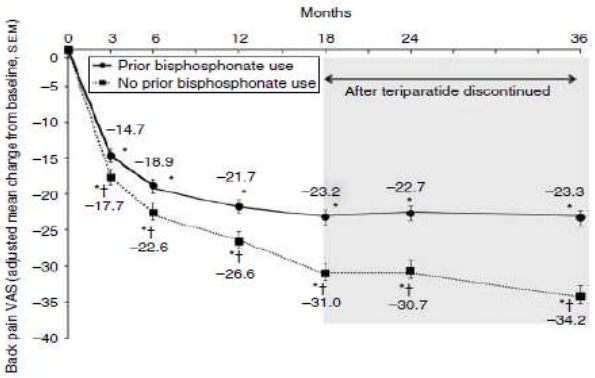


Figure 3 Back pain VAS: adjusted mean change (S.E.M.) from baseline during and after teriparatide treatment in patients with and without prior bisphosphonate (BP) use. Note: *$P<0.001$ vs baseline and †$P<0.05$ vs prior BP users. Data presented are from MMRM analysis using prior BP use subgroup, months and their interaction as fixed effects and adjusting for baseline back pain VAS score, number of previous fractures, fracture in 12 months before study entry, age, prior bisphosphonate duration, and diagnosis of rheumatoid arthritis. The unadjusted mean (S.D.) back pain VAS scores at baseline, 3, 6, 12, 18, 24, and 36 months and end of study (L.O.C.F.) for prior BP users were 57.1 (26.4), 43.5 (24.7), 39.5 (25.1), 36.1 (25.4), 34.3 (25.6), 34.4 (26.8), 32.5 (26.8), and 36.1 (27.4) respectively. For patients with no prior BP use, the corresponding unadjusted mean (S.D.) scores were 59.4 (27.3), 41.2 (25.7), 35.1 (25.9), 30.7 (25.9), 25.4 (24.2), 26.3 (25.8), 21.7 (23.5), and 26.7 (26.0) respectively. The between-group difference for the unadjusted scores was significant from the 6-month visit onwards ($P<0.05$, two-sample *t*-test). The unadjusted mean changes from baseline to endpoint for the groups with and without prior BP use were −20.9 (S.D. 30.7) and −33.1 (S.D. 33.5) respectively.

Inoltre, considerando la qualità della vita con l'indice EQ-VAS dal baseline, si è riscontrato un aumento in entrambi i gruppi di pazienti (Fig.4), tuttavia, dalla visita di 6 mesi in poi, l'aumento di EQ-VAS risulta significativamente più alto nel gruppo di pazienti che non hanno precedentemente assunto bisfosfonati.

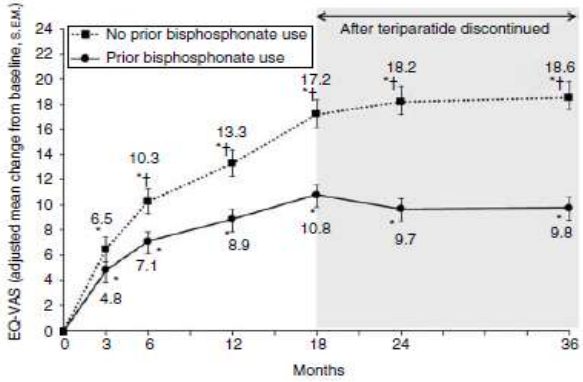


Figure 4 EQ-VAS: adjusted mean change (S.E.M.) from baseline during and after teriparatide treatment in patients with and without prior bisphosphonate (BP) use. Note: *$P<0.001$ vs baseline and †$P<0.05$ vs prior BP users. Data presented are from MMRM analysis using prior BP use subgroup, months and their interaction as fixed effects and adjusting for baseline EQ-VAS score, number of previous fractures, fracture in 12 months before study entry, age, prior bisphosphonate duration, and diagnosis of rheumatoid arthritis. For prior BP users, unadjusted mean (S.D.) EQ-VAS values at baseline, 3, 6, 12, 18, 24, and 36 months and end of study (L.O.C.F.), were 52.2 (20.8), 58.4 (19.2), 60.8 (19.5), 62.9 (21.0), 65.3 (20.9), 64.4 (21.9), 65.7 (22.2), and 62.3 (22.9) respectively. The corresponding values for the no prior BP use group were 51.6 (25.1), 60.7 (21.5), 65.0 (21.2), 68.8 (22.1), 73.1 (21.6), 75.0 (22.1), 75.7 (21.6), and 71.5 (23.0) respectively. The between-group difference for the unadjusted scores was significant from the 6-month visit onwards ($P<0.001$, two-sample *t*-test). The unadjusted mean (S.D.) change from baseline to endpoint was 10.0 (25.9) and 20.0 (27.2) in the prior and no prior BP user groups respectively.

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore di interventi che favoriscano il trattamento sequenziale da anabolico ad anti-riassorbitivo come evidenziato dalla ricerca in letteratura.	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ●Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Cochrane Library ed Embase che ha portato a individuare 93 records da cui non è stato selezionato nessuno studio.	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ●Nessuno studio incluso	Le prove relative alle risorse necessarie sono contestualizzate in setting diversi dal nostro, la qualità delle prove risente quindi di limitata trasferibilità (indirectness), e applicabilità al contesto italiano.	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ●È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Cochrane Library ed Embase che ha portato a individuare 93 records da cui sono stati selezionati due studi per rispondere al quesito clinico di interesse. *Teriparatide/alendronato* Nello studio di Liu et al. 2006, rivolto alle donne in post-menopausa con osteoporosi grave definita da una bassa BMD (T-score del collo del femore < -2,5) e una frattura vertebrale preesistente, il rapporto costo-efficacia dello usual care (calcio e/o vitamina D) è stato valutato rispetto a 3 promettenti strategie terapeutiche: i) terapia per 5 anni con solo alendronato, ii) terapia per 5 anni con solo teriparatide e iii) terapia per 2 anni con teriparatide seguita da 2 anni di alendronato. Nel modello di costo-efficacia sono state incorporate la morfometria vertebrale e le fratture cliniche vertebrali, del femore prossimale, e del polso.	

Il trattamento con alendronato da solo ha mostrato un costo pari a $11.600 QALY rispetto allo UC, mentre la sequenzialità di teriparatide/alendronato ha mostrato un costo pari a $156.500 per QALY rispetto al solo alendronato (Figure 1). È stato inoltre mostrato che il trattamento solo con teriparatide non risulta essere una scelta razionale in quanto è più costoso e produce un piccolo aumento nei QALY rispetto al solo alendronato; Tuttavia, nei pazienti a cui non è stato possibile somministrare l'alendronato, il trattamento con solo teriparatide ha mostrato un costo pari a $172.300 per QALY rispetto all'UC.

Dai risultati emerge, inoltre, una costo-efficacia del trattamento sequenziale teriparatide/alendronato peggiore all'età di 70-80 anni, probabilmente a causa dell'alto costo del teriparatide e della limitata aspettativa di vita in cui ottenere benefici.

Tuttavia, sebbene il rapporto costo-efficacia della sequenza teriparatide/alendronato sia costantemente superiore a quello dell'alendronato da solo, tale rapporto diminuirebbe a meno di $50.000 per QALY se il prezzo del teriparatide venisse ridotto del 60%, se fosse utilizzato solo per le donne con una BMD eccezionalmente bassa (T-score del collo femorale < −4,0), o se cicli più brevi di teriparatide (6 mesi) potessero fornire la stessa efficacia nella riduzione della frattura come quella riportata in studi clinici più lunghi.

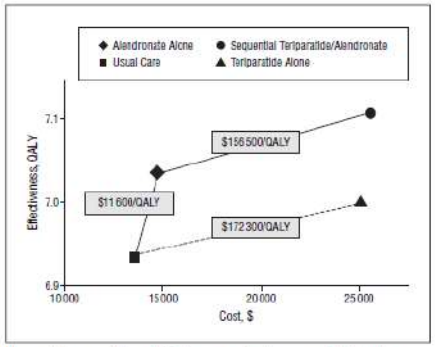


Figure 1. Incremental cost-effectiveness ratio, base case. Alendronate sodium alone costs $11 600 per quality-adjusted life-year (QALY) compared with usual care, and sequential teriparatide/alendronate (2 years of teriparatide therapy followed by 5 years of alendronate therapy) costs $156 500 per QALY compared with alendronate alone. Teriparatide alone is not a rational choice because it is more expensive and produces a smaller increase in QALYs than alendronate alone. However, in those for whom alendronate use is not feasible, teriparatide alone costs $172 300 per QALY compared with usual care.

Romosozumab/alendronato

Lo studio svedese di Söreskog et al. 2021 si è posto l'obiettivo di valutare il rapporto di costo-beneficio per il trattamento sequenziale di romosozumab seguito da alendronato rispetto all'uso del solo alendronato utilizzando un modello di microsimulazione di Markov per il trattamento delle donne in post-menopausa con grave osteoporosi ad alto rischio di frattura.

Dai risultati emerge come un paziente che assume il trattamento sequenziale con romosozumab-/alendronato dovrebbe maturare 8.547 QALY e un costo di € 60.396. Il risultato corrispondente per l'alendronato assunto da solo risulta 8.458 QALY con un costo di € 57.394. In termini di rapporto incrementale, il trattamento sequenziale con romosozumab-alendronato è stato associato a 0,089 QALY, con un costo aggiuntivo di € 3002 rispetto al solo alendronato, e un ICER di 33.732 euro.

I risultati di questo studio suggeriscono, quindi, che l'alendronato assunto sequenzialmente al romosozumab può essere un'opzione di trattamento costo-efficace per le donne in post-menopausa con osteoporosi grave ad alto rischio di frattura.

Romosozumab/alendronato versus Teriparatide/alendronato

Nel più recente studio di Hagino et al. 2021, il rapporto di costo-efficacia è stato valutato per il romosozumab rispetto al teriparatide, entrambi seguiti da trattamento con alendronato, nelle donne giapponesi in post-menopausa con grave osteoporosi (T-score ≤ 2.5 e frattura da fragilità), precedentemente trattate con bisfosfonati. A tal fine, è stato utilizzato un modello di coorte di Markov per valutare i costi della vita, stimati in dollari USA 2020, e dei QALY associati alle due strategie terapeutiche.

I pazienti sottoposti ad entrambi i regimi terapeutici hanno ricevuto in totale 5 anni di trattamento, in linea con le precedenti analisi economiche. In particolare, i pazienti relativi al braccio romosozumab/alendronato hanno ricevuto 1 anno di romosozumab, seguito da 4 anni di alendronato, mentre i pazienti relativi al braccio teriparatide/alendronato hanno ricevuto 2 anni di teriparatide, seguiti da 3 anni di alendronato.

	Dallo studio emerge come il trattamento con romosozumab/alendronato permetta un risparmio sui costi di $5134 per paziente rispetto al trattamento sequenziale con teriparatide/alendronato, grazie a costi inferiori del farmaco e al maggior numero di successive fratture evitate (in media 0,082 fratture evitate per paziente rispetto a teriparatide/alendronato), che si traduce in un guadagno di 0,027 anni di vita e 0,045 QALY. In conclusione, il trattamento sequenziale con romosozumab/alendronato pare produrre maggiori benefici per la salute a un costo totale inferiore rispetto al trattamento con teriparatide/alendronato e può pertanto essere considerato costo-efficace a qualsiasi soglia per QALY.	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ●Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Non sono stati identificati studi relativi al contesto internazionale e italiano. Nessun impatto.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane Library. Sono stati individuati 167 records da cui è stato selezionato uno studio per rispondere al quesito clinico di interesse. È noto che nella pratica clinica alcuni pazienti non aderiscano ai suggerimenti di trattamento dei medici, così, per migliorare la comodità e per ridurre al minimo gli effetti collaterali dal dosaggio giornaliero con bisfosfonati orali, c'è stato un passaggio dal dosaggio giornaliero al dosaggio settimanale di alendronato e risedronato. Tuttavia, si stima che meno del 40% dei pazienti a cui sia stato prescritto un trattamento con bisfosfonati, segue le raccomandazioni. È quindi molto importante chiedere ai pazienti se riescono a prendere il medicinale prescritto e se stanno seguendo il protocollo appropriato per l'assunzione del trattamento.	

Fattibilità

È fattibile l’implementazione dell’intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane Library. Sono stati individuati 167 records da cui è stato selezionato uno studio per rispondere al quesito clinico di interesse. Gli effetti collaterali sono comuni e, in uno studio su 849 pazienti che assumevano una serie di terapie con bisfosfonati orali, un quarto ha riportato effetti avversi, la maggior parte lievi, relativi al sistema gastrointestinale e verificati entro 6 mesi dall'inizio della terapia. Pertanto, spesso i medici si trovano a dover rivedere e discutere il trattamento con i pazienti, anche dopo aver iniziato il trattamento. In particolare, per i pazienti che non tollerano la terapia orale ma hanno un rischio clinicamente significativo di frattura da fragilità, risulta necessaria un'alternativa a tali preparazioni. Un’importante alternativa è il trattamento parenterale con il parathyroid hormone (PTH), per cui è noto che le iniezioni sottocutanee quotidiane di teriparatide (PTH 1-34) riducono il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali, con un incremento della BMD sia a livello della colonna vertebrale che del femore prossimale. Tuttavia, nel Regno Unito, a causa del suo costo elevato, il NICE ha limitato l'uso di teriparatide a pazienti che hanno già avuto fratture da fragilità e sono intolleranti alle terapie orali, stabilendo come soglia per il trattamento (basato sul solo risultato della scansione DXA) un T-score inferiore a -3,5 o −4,0, a seconda dell'età.	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	**Nessuna importante incertezza o variabilità**			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Non so
RISORSE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Risparmi elevati**	Variabili	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			**Nessuno studio incluso**
COSTO-EFFICACIA	È in favore del confronto	Probabilmente è in favore del confronto	Non è in favore né del confronto né dell'intervento	Probabilmente è in favore dell'intervento	**È in favore dell'intervento**	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente migliora l'equità	**Migliora l'equità**	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti a più elevato o imminente rischio di rifrattura si raccomanda di pianificare un trattamento sequenziale da anabolico ad anti-riassorbitivo [raccomandazione forte, qualità delle prove moderata].

Considerazioni per l’implementazione

Al termine del trattamento anabolico è indispensabile avviare al più presto un trattamento anti-riassorbitivo.

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Bibliografia

Anastasilakis AD, Polyzos SA, Yavropoulou MP, Makras P. Annastasilakis Combination and sequential treatment in women with postmenopausal osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2020:477-490.

Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment Sequence Matters: Anabolic and Antiresorptive Therapy for Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2017 Feb;32(2):198-202

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2016;375(16):1532–1543

UK, National Clinical Guideline Centre. "Osteoporosis: Fragility Fracture Risk: Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture." (2012).

Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R.Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):587-94

Aspray TJ, Francis RM. Treatment of osteoporosis in women intolerant of oral bisphosphonates. Maturitas. 2012 Jan;71(1):76-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.10.005. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22079368.

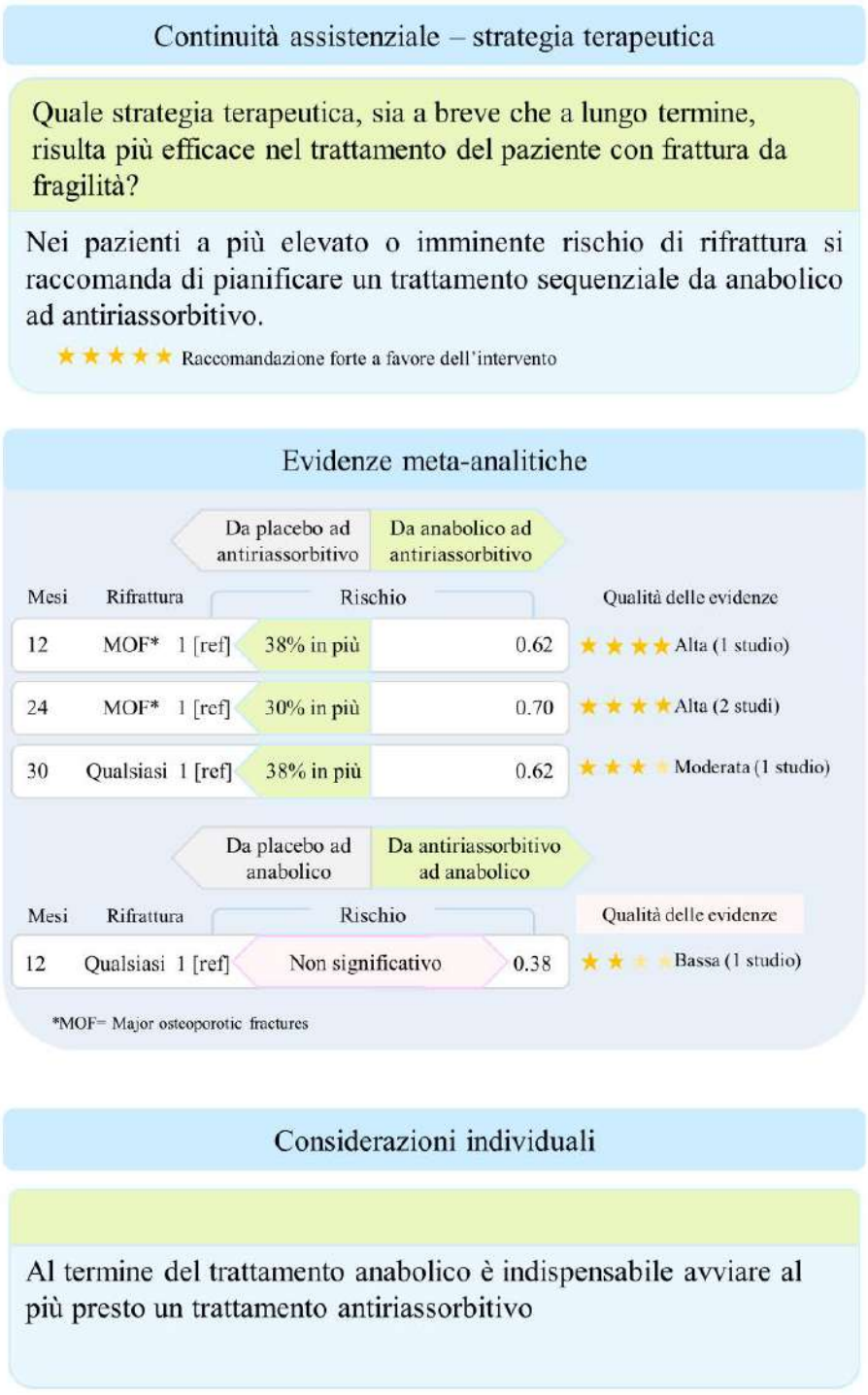
Jakob F, Oertel H, Langdahl B, Ljunggren O, Barrett A, Karras D, Walsh JB, Fahrleitner-Pammer A, Rajzbaum G, Barker C, Lems WF, Marin F. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. Eur J Endocrinol. 2012 Jan;166(1):87-97. doi: 10.1530/EJE-11-0740. Epub 2011 Nov 2. Erratum in: Eur J Endocrinol. 2012 Mar;166(3):563. PMID: 22048967; PMCID: PMC3232638.

Liu H, Michaud K, Nayak S, Karpf DB, Owens DK, Garber AM. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. Arch Intern Med. 2006 Jun 12;166(11):1209-17. doi: 10.1001/archinte.166.11.1209. PMID: 16772249.

Söreskog E, Lindberg I, Kanis JA, Åkesson KE, Willems D, Lorentzon M, Ström O, Berling P, Borgström F. Cost-effectiveness of romosozumab for the treatment of postmenopausal women with severe osteoporosis at high risk of fracture in Sweden. Osteoporos Int. 2021 Mar;32(3):585-594. doi: 10.1007/s00198-020-05780-8. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33409591.

Hagino H, Tanaka K, Silverman S, McClung M, Gandra SR, Charokopou M, Adachi K, Johnson B, Stollenwerk B. Cost effectiveness of romosozumab versus teriparatide for severe postmenopausal osteoporosis in Japan. Osteoporos Int. 2021 Mar 27. doi: 10.1007/s00198-021-05927-1. Epub ahead of print. PMID: 33772328.

Riassumendo



CQ5. È accettabile la sospensione del trattamento nel paziente con frattura da fragilità?

Appendice A. Quesito clinico e strategia di ricerca.

Obiettivo: È razionale interrompere il trattamento in un paziente ad alto rischio di rifrattura optando per la cosiddetta vacanza terapeutica per il rischio di effetti collaterali?	
Popolazione	Pazienti con frattura non derivante da trauma efficiente
Intervento	Aderenza, persistenza, trattamento continuo con farmaci anti-osteoporotici.
Comparatore	Non aderenza, discontinuità, trattamento intermittente o ciclico con farmaci anti-osteoporotici.
Outcomes	**Critici:** - Rischio di rifrattura; - Mortalità **Importanti:** - Eventi avversi; - Qualità della vita.
Esclusione	Pazienti con frattura da trauma maggiore
Stringa di ricerca	Databases: Medline, Embase, the Cochrane Library Date: qualsiasi Lingua: Inglese, Italiano Disegno dello studio: RCTs o Revisioni Sistematiche di RCTs, Studi Osservazionali o Revisioni Sistematiche di studi osservazionali
Valutazione di qualità	Valutazione della qualità metodologica: Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali, strumento Cochrane per la valutazione del rischio di bias nei RCT e GRADE.
Analisi	Stratificazione per tipo di intervento

Search algorithm for Ovid MEDLINE

Fino al 13 novembre 2020: 429 articoli

Fino il 25 novembre 2020, ricercando dominio #7 anche in abstract: 780 articoli

#1:

(((wrist* or colles or radius or articulatio radiocarpea or carpus or carpal or radiocarp* or radial or forearm* or humerus or metacarp* or barton or monteggi* or ulna or ulnar or upper limb* or hip or hips or trochanteric or intertrochanteric or subtrochanteric or femoral neck or femur neck or spine or spinal or vertebra or vertebral or vertebrae or lumbar or shoulder* or glenohumeral or humeroscapular or scapulo humeral or proximal humeral) adj3 fractur*) or (exp hip fractures/ or spinal fractures/ or shoulder fractures/ or osteoporotic fractures/ or exp radius fractures/) or (fractures, bone/ and (exp wrist joint/ or exp spine/ or shoulder/ or shoulder joint/ or hip/))) and (exp osteoporosis/ or (osteoporo* or bone loss*))

#2:

"fragility fracture"[ti] OR "fragility fractures"[ti] OR "low energy fracture"[ti] OR "low energy fractures"[ti] OR "low-energy fracture"[ti] OR "low-energy fractures"[ti] OR "low trauma fracture"[ti] OR "low trauma fractures"[ti] OR "low-trauma fracture"[ti] OR "low-trauma fractures"[ti] OR "low energy trauma"[ti] OR "low-energy trauma"[ti] OR "low level trauma"[ti] OR "low-level trauma"[ti] OR "minor trauma fracture"[ti] OR "minor trauma fractures"[ti] OR "minor-trauma fracture"[ti] OR "minor-trauma fractures"[ti] OR "minor fracture"[ti] OR "minor fractures"[ti] OR "minor-fracture"[ti] OR "minor-fractures"[ti] OR "osteoporotic fracture"[ti] OR "osteoporotic fractures"[ti]

#3:

#1 OR #2

#4:

exp bone density conservation agents/ or exp diphosphonates/ or exp calcitonin/ or exp selective estrogen receptor modulators/ or exp raloxifene hydrochloride/ or exp teriparatide/ or (exp antibodies, monoclonal/ and exp rank ligand/) or (aclasta or actonel or alend or alendro* or alovell or amgiva or aminodron* or aminobutane* or aminohexane* or aminohydroxy* or aminomux or aminopropane* or aminopropylidene* or aredia or aredronet or arendal or atelvia or belfosdil or benet or bifemelan or bifosa or binosto or bisphonal or bisphosphon* or bonapex or bondenza or bondronat* or bonefos or boniva or bonmax or bonviva or butedron* or calcitar or calciton* or calcitrin or cangrelor or celvista or cibalcin or cimadron* or clodron* or coldron* or cycloheptylaminomethylenebis or defixal or denosumab or dequest or destara or diadronel or dichlorometh* or didronal or didronat* or didronel or difosfonal or difosfen or dinol or diphos or diphosphon* or dronal or dronate or editron* or ehdp or endronax or ethane* or ethylenehydroxy* or ethylidenebisphosphon* or etibon or etidron* or eucalen or evista or fixopan or forsteo or forteo or fosalan or fosamax or fosmin or fosval or hedp or hexane* or hydroxyeth* or hydroxyhex* or hydroxyl* or iasibon or ibandron* or incadron* or kengreal or kengrexal or keoxifene or lidadronate or lodronat* or loxar or loxifen or marvil or maxibone or mebonat or medron* or medrotec or methane* or methanon* or methylene* or minodron* or neobon or neridron* or nerixia or olpadron* or oncalst or onclast or optinate or optruma or orazol or osdron or osdronat or oseotenk or osficar or oslene or ossiten or ostac or osteof* or osteopam or osteopor or osteosan or osteotop or osteovan or osticalcin or pamidronate or pamisol or panolin or parathar or parathormone* or parathyroid hormone* or porosal or prolia or propane* or propylidenediphosphon* or raloxifene or raxeto or reclast or ribastamin or risedron* or serm or serms or skelid or staporos or teiroc or teriparatide or thyreocalciton* or thyrocalciton* or tiludron* or tibolene or turpinal or voroste or xgeva or xidifon or xidiphone or xydiphon* or zoledron* or zomera or zometa or abaloparatide or "strontium ranelate" or bazedoxifene) or (bone resorpti* adj3 inhibitor*) or ((estrogen or oestrogen) adj3 receptor modulator*) or ((anti-resorpti* or anti-osteopor* or bone density) adj3 (drug* or agent* or medicin* or medication* or therap* or treatment*))

#5:

bisphosphonates[tiab] OR "etidronic acid"[tiab] OR "clodronic acid"[tiab] OR "pamidronic acid"[tiab] OR "alendronic acid"[tiab] OR "tiludronic acid"[tiab] OR "ibandronic acid"[tiab] OR "risedronic acid"[tiab] OR "zoledronic acid"[tiab]

OR alendronate[tiab] OR risedronate[tiab] OR zoledronate[tiab] OR ibandronate[tiab] OR abaloparatide[tiab] OR teriparatide[tiab] OR denosumab[tiab] OR pamidronate[tiab] OR “strontium ranelate”[tiab] OR “selective estrogen receptor modulators”[tiab] OR SERM[tiab] OR bazedoxifene[tiab] OR raloxifene[tiab] OR ((treatment[ti] OR treated[ti] OR treat*[ti] OR untreated[ti] OR medication[ti] OR medications[ti] OR drug[ti] OR drugs[ti] OR therapy[ti] OR therapeutic[ti] OR "Therapeutics"[Mesh] OR antifracturative[ti]) AND (osteoporosis[ti] OR osteoporotic[ti] OR osteop*[ti] OR fragility[ti]))

#6:

#4 OR #5

#7:

adherence[ti] OR adherent[ti] OR discontinuation[ti] OR compliance[ti] OR persistence[ti] OR cyclic[ti] OR intermittent[ti] OR continuous[ti] OR continuity[ti] OR adheren*[ti] OR discontin*[ti] discontinuous [ti] OR complian*[ti] OR persisten*[ti] OR intermitten*[ti] OR continu*[ti] OR "Medication Adherence"[Mesh] OR "Treatment Adherence and Compliance"[Mesh] OR “non-compliance”[ti] OR “non compliance”[ti] OR noncompliance[ti] OR nonadherence[ti] OR “non-adherence”[ti] OR “non adherence”[ti] OR nonadherent[ti] OR dropout[ti] OR dropouts[ti] OR interruption[ti] OR deprescribing[ti] OR deprescription[ti] OR deprescriptions[ti] OR cyclical[ti] OR “treatment cessation”[ti] OR intermit[ti] OR suspension[ti] OR “drug holiday”[ti]

#8:

#6 AND #7

#9:

#3 AND #8; Filters: Humans

Search algorithm for EMBASE.com

Fino al 13 novembre 2020: 3557 articoli

Fino il 25 novembre 2020, ricercando dominio #13 anche in abstract: 4590 articoli

#1:

(wrist*:ti OR colles:ti OR radius:ti OR “articulatio radiocarpea”:ti OR carpus:ti OR carpal:ti OR radiocarp*:ti OR radial:ti OR forearm*:ti OR humerus:ti OR metacarp*:ti OR barton:ti OR monteggi*:ti OR ulna:ti OR ulnar:ti OR limb*:ti OR hip:ti OR hips:ti OR trochanteric:ti OR intertrochanteric:ti OR subtrochanteric:ti OR “femoral neck”:ti OR “femur neck”:ti OR spine:ti OR spinal:ti OR vertebra:ti OR vertebral:ti OR vertebrae:ti OR lumbar:ti OR shoulder*:ti OR glenohumeral:ti OR humeroscapular:ti OR “scapulo humeral”:ti OR “proximal humeral”:ti or “hip fracture”:ti OR “spinal fracture”:ti OR “shoulder fracture”:ti OR “osteoporotic fracture”:ti OR “radius fracture”:ti OR “wrist joint”:ti OR spine:ti OR shoulder:ti OR “shoulder joint”:ti OR hip:ti) AND (fragility:ti OR osteoporosis:ti OR osteoporotic:ti)

#2:

'fragility fracture'/exp

#3:

'low energy fracture'/exp

#4:

'low trauma fracture'/exp

#5:

'low energy trauma'/exp

#6:

“fragility fracture”:ti OR “fragility fractures”:ti OR “low energy fracture”:ti OR “low energy fractures”:ti OR “low-energy fracture”:ti OR “low-energy fractures”:ti OR “low trauma fracture”:ti OR “low trauma fractures”:ti OR “low-trauma fracture”:ti OR “low-trauma fractures”:ti OR “low energy trauma”:ti OR “low-energy trauma”:ti OR “low level trauma”:ti OR “low-level trauma”:ti OR “minor trauma fracture”:ti OR “minor trauma fractures”:ti OR “minor-trauma fracture”:ti OR “minor-trauma fractures”:ti OR “minor fracture”:ti OR “minor fractures”:ti OR “minor-fracture”:ti OR “minor-fractures”:ti OR “osteoporotic fracture”:ti OR “osteoporotic fractures”:ti

#7:

#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8:

'bone density conservation agent'/exp OR 'osteoporosis'/exp/dm_dt OR 'bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'calcitonin'/exp OR 'selective estrogen receptor modulator'/exp OR 'raloxifene'/exp OR 'denosumab'/exp OR 'parathyroid hormone[1-34]'/exp OR ('osteoclast differentiation factor'/exp AND 'monoclonal antibody'/exp) OR abaloparatide:ab,ti OR (strontium ranelate):ab,ti OR bazedoxifene:ab,ti OR aclasta:ab,ti OR actonel:ab,ti OR alend:ab,ti OR alendro*:ab,ti OR alovell:ab,ti OR amgiva:ab,ti OR aminodron*:ab,ti OR aminobutane*:ab,ti OR aminohexane*:ab,ti OR

aminohydroxy*:ab,ti OR aminomux:ab,ti OR aminopropane*:ab,ti OR aminopropylidene*:ab,ti OR aredia:ab,ti OR aredronet:ab,ti OR arendal:ab,ti OR atelvia:ab,ti OR belfosdil:ab,ti OR benet:ab,ti OR bifemelan:ab,ti OR bifosa:ab,ti OR binosto:ab,ti OR bisphonal:ab,ti OR bisphosphon*:ab,ti OR bonapex:ab,ti OR bondenza:ab,ti OR bondronat*:ab,ti OR bonefos:ab,ti OR boniva:ab,ti OR bonmax:ab,ti OR bonviva:ab,ti OR butedron*:ab,ti OR calcitar:ab,ti OR calciton*:ab,ti OR calcitrin:ab,ti OR cangrelor:ab,ti OR celvista:ab,ti OR cibalcin:ab,ti OR cimadron*:ab,ti OR clodron*:ab,ti OR coldron*:ab,ti OR cycloheptylaminomethylenebis:ab,ti OR defixal:ab,ti OR denosumab:ab,ti OR dequest:ab,ti OR destara:ab,ti OR diadronel:ab,ti OR dichlorometh*:ab,ti OR didronal:ab,ti OR didronat*:ab,ti OR didronel:ab,ti OR difosfonal:ab,ti OR difosfen:ab,ti OR dinol:ab,ti OR diphos:ab,ti OR diphosphon*:ab,ti OR dronal:ab,ti OR dronate:ab,ti OR editron*:ab,ti OR ehdp:ab,ti OR endronax:ab,ti OR ethane*:ab,ti OR ethylenehydroxy*:ab,ti OR ethylidenebisphosphon*:ab,ti OR etibon:ab,ti OR etidron*:ab,ti OR eucalen:ab,ti OR evista:ab,ti OR fixopan:ab,ti OR forsteo:ab,ti OR forteo:ab,ti OR fosalan:ab,ti OR fosamax:ab,ti OR fosmin:ab,ti OR fosval:ab,ti OR hedp:ab,ti OR hexane*:ab,ti OR hydroxyeth*:ab,ti OR hydroxyhex*:ab,ti OR hydroxyl*:ab,ti OR iasibon:ab,ti OR ibandron*:ab,ti OR incadron*:ab,ti OR kengreal:ab,ti OR kengrexal:ab,ti OR keoxifene:ab,ti OR lidadronate:ab,ti OR lodronat*:ab,ti OR loxar:ab,ti OR loxifen:ab,ti OR marvil:ab,ti OR maxibone:ab,ti OR mebonat:ab,ti OR medron*:ab,ti OR medrotec:ab,ti OR methane*:ab,ti OR methanon*:ab,ti OR methylene*:ab,ti OR minodron*:ab,ti OR neobon:ab,ti OR neridron*:ab,ti OR nerixia:ab,ti OR olpadron*:ab,ti OR oncalst:ab,ti OR onclast:ab,ti OR optinate:ab,ti OR optruma:ab,ti OR orazol:ab,ti OR osdron:ab,ti OR osdronat:ab,ti OR oseotenk:ab,ti OR osficar:ab,ti OR oslene:ab,ti OR ossiten:ab,ti OR ostac:ab,ti OR osteof*:ab,ti OR osteopam:ab,ti OR osteopor:ab,ti OR osteosan:ab,ti OR osteotop:ab,ti OR osteovan:ab,ti OR osticalcin:ab,ti OR pamidronate:ab,ti OR pamisol:ab,ti OR panolin:ab,ti OR parathar:ab,ti OR parathormone*:ab,ti OR 'parathyroid hormone':ab,ti OR 'parathyroid hormones':ab,ti OR porosal:ab,ti OR prolia:ab,ti OR propane*:ab,ti OR propylidenediphosphon*:ab,ti OR raloxifene:ab,ti OR raxeto:ab,ti OR reclast:ab,ti OR ribastamin:ab,ti OR risedron*:ab,ti OR serm:ab,ti OR serms:ab,ti OR skelid:ab,ti OR staporos:ab,ti OR teiroc:ab,ti OR teriparatide:ab,ti OR thyreocalciton*:ab,ti OR thyrocalciton* OR tiludron*:ab,ti OR tibolene:ab,ti OR turpinal:ab,ti OR voroste:ab,ti OR xgeva:ab,ti OR xidifon:ab,ti OR xidiphone:ab,ti OR xydiphon*:ab,ti OR zoledron*:ab,ti OR zomera:ab,ti OR zometa:ab,ti OR (bone NEAR/3 resorpti* NEAR/3 inhibitor*):ab,ti OR ((estrogen OR oestrogen) NEAR/3 receptor* NEAR/3 modulator*):ab,ti OR (('anti-resorption' OR 'anti-osteoporosis' OR 'anti-osteoporotic' OR 'bone density' OR osteopor* OR decalcificat* OR fragility) NEAR/3 (drug* OR agent* OR medicin* OR medication* OR therap* OR treatment*)):ab,ti

#9:

‘patient compliance’

#10:

‘adherence’

#11:

‘patient care’

#12:

‘persistence’

#13:

adherence:ti OR adherent:ti OR discontinuation:ti OR compliance:ti OR persistence:ti OR cyclic:ti OR intermittent:ti OR continuous:ti OR continuity:ti OR adheren*:ti OR discontin*:ti discontinuous:ti OR complian*:ti OR persisten*:ti OR intermitten*:ti OR continu*:ti OR “non-compliance”:ti OR “non compliance”:ti OR noncompliance:ti OR nonadherence:ti OR “non-adherence”:ti OR “non adherence”:ti OR nonadherent:ti OR dropout:ti OR dropouts:ti OR interruption:ti OR deprescribing:ti OR deprescription:ti OR deprescriptions:ti OR cyclical:ti OR “treatment cessation”:ti OR intermit:ti OR suspension:ti OR ‘drug holiday’:ti

#14:

#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13

#15:

#8 AND #14

#16:

#15 NOT (cancer*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR malignan*:ti OR neoplas*:ti OR carcinoma*:ti) NOT [medline]/lim NOT ([animals]/lim)

Search algorithm for Cochrane Central Register of Controlled Trials

Fino al 13 novembre 2020: 182 articoli

Fino il 25 novembre 2020, ricercando dominio #7 anche in abstract: 632 articoli

1:

((wrist* or colle* or radius or "articulatio radiocarpea" or carpus or carpal or radiocarp* or radial or forearm* or humerus or metacarp* or barton or monteggi* or ulna or ulnar or "upper limb" or "upper limbs" or hip or hips or trochanteric or intertrochanteric or subtrochanteric or "femoral neck" or "femur neck" or spine or spinal or vertebra* or lumbar or shoulder* or glenohumeral or humeroscapular or "scapulo humeral" or "proximal humeral") near/3 fractur*):ti,ab or [mh "hip fractures"] or [mh "spinal fractures"] or [mh "shoulder fractures"] or [mh "osteoporotic fractures"] or [mh "radius fractures"] or ([mh "bone fractures"] and ([mh "wrist joint"] or [mh spine] or [mh shoulder] or [mh "shoulder joint"] or [mh hip])) and ([mh osteoporosis] or (osteoporo* or "bone loss" OR fragility):ti,ab)

#2:

MeSH descriptor: [Osteoporotic Fractures] explode all trees

#3:

MeSH descriptor: [Fractures, Spontaneous] explode all trees

#4:

(fragility fracture):ti OR (fragility fractures):ti OR (low energy fracture):ti OR (low energy fractures):ti OR (low-energy fracture):ti OR (low-energy fractures):ti OR (low trauma fracture):ti OR (low trauma fractures):ti OR (low-trauma fracture):ti OR (low-trauma fractures):ti OR (low energy trauma):ti OR (low-energy trauma):ti OR (low level trauma):ti OR (low-level trauma):ti OR (minor trauma fracture):ti OR (minor trauma fractures):ti OR (minor-trauma fracture):ti OR (minor-trauma fractures):ti OR (minor fracture):ti OR (minor fractures):ti OR (minor-fracture):ti OR (minor-fractures):ti OR (osteoporotic fracture):ti OR (osteoporotic fractures):ti OR (pathologic fracture):ti OR (pathological fractures):ti

#5:

#1 OR #2 OR #3 OR #4

#6:

[mh "bone density conservation agents"] or [mh osteoporosis/DT] or [mh diphosphonates] or [mh calcitonin] or [mh "selective estrogen receptor modulators"] or [mh "raloxifene hydrochloride"] or [mh teriparatide] or ([mh "antibodies, monoclonal"] and [mh "rank ligand"]) or (abaloparatide OR “strontium ranelate” OR bazedoxifene OR aclasta or actonel or alend or alendro* or alovell or amgiva or aminodron* or aminobutane* or aminohexane* or aminohydroxy* or aminomux or aminopropane* or aminopropylidene* or aredia or aredronet or arendal or atelvia or belfosdil or benet or bifemelan or bifosa or binosto or bisphonal or bisphosphon* or bonapex or bondenza or bondronat* or bonefos or boniva or bonmax or bonviva or butedron* or calcitar or calciton* or calcitrin or cangrelor or celvista or cibalcin or cimadron* or clodron* or coldron* or cycloheptylaminomethylenebis or defixal or denosumab or dequest or destara or diadronel or dichloromeths or didronal or didronat* or didronel or difosfonal or difosfen or dinol or diphos or diphosphon* or dronal or dronate or editron* or ehdp or endronax or ethane* or ethylenehydroxy* or ethylidenebisphosphon* or etibon or etidron* or eucalen or evista or fixopan or forsteo or forteo or fosalan or fosamax or fosmin or fosval or hedp or hexane* or hydroxyeth* or hydroxyhex* or hydroxyl* or iasibon or ibandron* or incadron* or kengreal or kengrexal or keoxifene or lidadronate or lodronat* or loxar or loxifen or marvil or maxibone or mebonat or medron* or medrotec or methane* or methanon* or methylene* or minodron* or neobon or neridron* or nerixia or olpadron* or oncalst or onclast or optinate

or optruma or orazol or osdron or osdronat or oseotenk or osficar or oslene or ossiten or ostac or osteof* or osteopam or osteopor or osteosan or osteotop or osteovan or osticalcin or pamidronate or pamisol or panolin or parathar or parathormone* or "parathyroid hormone*" or porosal or prolia or propane* or propylidenediphosphon* or raloxifene or raxeto or reclast or ribastamin or risedron* or serm or serms or skelid or staporos or teiroc or teriparetide or thyreocalictron* or thyrocalciton* or tiludron* or tibolene or turpinal or voroste or xgeva or xidifon or xidiphone or xydiphon* or zoledron* or zomera or zometa):ti,ab or (bone resorpti* near/3 inhibitor*):ti,ab or ((estrogen or oestrogen) near/3 "receptor modulator*"):ab,ti or ((anti-resorpti* or anti-osteopor* or bone density or osteoporosis) near/3 (drug* or agent* or medicin* or medication* or therap* or treatment*)):ti,ab

#7:

(adherence):ti OR (adherent):ti OR (discontinuation):ti OR (compliance):ti OR (persistence):ti OR (cyclic):ti OR (intermittent):ti OR (continuous):ti OR (continuity):ti OR (adheren*):ti OR (discontin*):ti (discontinuous):ti OR (complian*):ti OR (persisten*):ti OR (intermitten*):ti OR (continu*):ti OR “non-compliance”:ti OR “non compliance”:ti OR noncompliance:ti OR nonadherence:ti OR “non-adherence”:ti OR “non adherence”:ti OR nonadherent:ti OR dropout:ti OR dropouts:ti OR interruption:ti OR deprescribing:ti OR deprescription:ti OR deprescriptions:ti OR cyclical:ti OR “treatment cessation”:ti OR intermit:ti OR suspension:ti OR (“non-compliance”):ti OR (“non compliance”):ti OR (noncompliance):ti OR (nonadherence):ti OR (“non-adherence”):ti OR (“non adherence”):ti OR (nonadherent):ti OR (dropout):ti OR (dropouts):ti OR (interruption):ti OR (deprescribing):ti OR (deprescription):ti OR (deprescriptions):ti OR (cyclical):ti OR (“treatment cessation”):ti OR (intermit):ti OR (suspension):ti

#8:

MeSH descriptor: [Treatment Adherence and Compliance] explode all trees

#9:

#7 OR #8

#10:

#6 AND #9

#11:

#5 AND #10

Per le search strategy dedicate ai domini di Valori e Accettabilità/Fattibilità far riferimento al Quesito 1.

Appendice B. Tabelle delle caratteristiche degli studi inclusi ed esclusi.

Study	**Adherence to osteoporosis therapy after an upper extremity fracture: a pre-specified substudy of the C-STOP randomized controlled trial** **McAlister 2019**
Study type	Patient-level randomized trial Trial registration ClinicalTrials.gov: NCT01401556
Number of studies/ number of participants	N=261 (restricted to 131 with adherence data)
Countries and Settings	Community-dwelling
Funding	This trial received funding from Alberta Innovates through a Partnership in Research and Innovation in the Healthcare System (PRIHS) grant. The funders take no responsibility for the conduct, results or opinions expressed in this manuscript.
Duration of study	24 months
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Adherent: 65.2 (8.9); Non-adherent: 65.2 (7.4) Gender (% F): Adherent: 97.1%; Non-adherent: 88.9% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	The authors recruited community-dwelling patients 50 years or older with an **upper extremity** (distal radius and/or ulna, or proximal humerus) **fracture** from the Emergency Department and Fracture Cast Clinic of a tertiary care university hospital in Edmonton, Canada. We excluded patients already receiving bisphosphonate therapy, or those with pathological or multiple (e.g., major trauma) fractures, on long-term glucocorticoids, unable to understand or converse in English, living outside of Edmonton, or unable to provide written informed consent.
Intervention	The authors conducted a patient-level randomized trial comparing an educational intervention arm (active control) to a case manager (study arm). They chose to use an active control group (the educational intervention arm) as they felt it unethical to randomize patients to usual care since they had previously demonstrated that a multifaceted patient and physician educational intervention improved treatment relative to usual care. However, the educational intervention still left approximately 70% of patients untreated for osteoporosis at 1 year after fracture. For the purpose of this guideline, we analysed adherent (n=104) versus non-adherent (n=27) patients. The authors used standard literature-based definition to define patient adherence (> 80% of pills consumed) and primary non-adherence

	(not following recommendations for testing or therapy even after receiving education about osteoporosis and the importance of fragility fractures as a marker of future risk).
Outcomes	The **primary outcome** for this pre-specified substudy of the CSTOP Trial was adherence with bisphosphonate therapy (in those who were taking bisphosphonates within 6 months of fragility fracture) at 12 months after study enrollment. **Secondary outcomes** included primary non-adherence and 24 month adherence. These outcomes were determined by patient self-report and confirmed through pharmacy dispensing records. Health-related quality of life measures at study entry, and 6, 12, and 24 months later, using the generic SF-12, the Osteoporosis Quality of Life (OptQoL) tool, and upper extremity specific functional outcomes (Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand [DASH]) were also analyzed.

Study	**Cyclical Etidronate in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Efficacy and Safety after Seven Years of Treatment** **Miller 1997**
Study type	6th and 7th year randomized, placebo-controlled, follow-up study.
Number of studies/ number of participants	N=263
Countries and Settings *	Patients were studied at seven centers: Cleveland Clinic Foundation, Cleveland; Emory University School of Medicine, Atlanta; Kuakini Medical Center, Honolulu; Ohio State University, Columbus; University of California, San Francisco; University of Colorado Health Sciences Center, Denver; and University of Washington, Seattle.
Funding	This work was sponsored by a grant from Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc.
Duration of study	7 years (years 1-3 randomized blinded study; years 4-5 open-label study; years 6-7 re-randomized blinded study)
Age, gender, ethnicity	Age (mean): 70.4 Gender (% F): 100% Ethnicity: Caucasian and Asian
Patient characteristics	Patients who completed two previous etidronate protocols were eligible for this study. Enrolled patients were Caucasian and Asian **women** with postmenopausal osteoporosis (manifested as a tleast one but not more than four vertebral fractures) who had not received other treatments for osteoporosis (including estrogens).
Intervention	Patients were randomized at entry into the original study in 1986 to blinded treatment with phosphate 2 g or corresponding placebo for 3 days, followed by etidronate 400 mg (Didronel) or placebo daily for 14 days (2 hours before meals with water, black coffee, tea, or juice, but not with milk or other dairy products) and then elemental calcium 500 mg (as calcium carbonate) daily for 74 days. Treatment cycles were repeated every 91 days for the 3-year study period. In the third year, patients were given the option to remain on blinded treatment or to receive open-label calcium. Following this study, patients were enrolled into an open-label, follow-up study (years 4 and 5), during which all patients received treatment cycles of etidronate 400 mg daily for 14 days, followed by elemental calcium 500 mg for 76 days. This cycle was repeated every 90 days. In the present double-blind phase of the study (years 6 and 7), patients were randomized to receive **intermittent cyclical** therapy (ICT) with either **etidronate** (400 mg/day) or placebo for 14 days, followed by 76 days of elemental calcium (500 mg/day) **for 8 cycles over a period of 2 years**.

Outcomes	The **primary efficacy endpoint** in this phase of the study was the mean percent change in lumbar spine bone mineral density (BMD) from baseline (ie, beginning of year 6) to weeks 52 and 104 (ie, the end of years 6 and 7, respectively). **Secondary efficacy measures** were the percent change from baseline in BMD at two hip sites (femoral neck and greater trochanter) and at the radius (midshaft and distal) from baseline to weeks 52 and 104. Additional secondary measures of efficacy included the analysis of vertebral radiographs, which were obtained in the present study at baseline, week 52, and week 104 to determine the incidence and rate per 1000 patient-years of vertebral fractures. Safety was evaluated during the study by tabulation of adverse events, laboratory assessments, and bone biopsy results (biopsy results will be reported in detail in a separate publication).

* From Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC 3rd, Yanover MJ, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1990 Jul 12;323(2):73-9. doi: 10.1056/NEJM199007123230201. PMID: 2113611.

Study	**Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial** **Black 2006**
Study type	Randomized, double-blind trial clinicaltrials.gov Identifier: NCT 00398931
Number of studies/ number of participants	N=1,099 (restricted to 376 with prevalent vertebral fracture)
Countries and Settings	This trial was conducted at 10 US clinical centers that participated in the Fracture Intervention Trial (FIT).
Funding	The study was supported by contracts with Merck & Co and was designed jointly by the non-Merck investigators and Merck employees. Study drug was manufactured and packaged by Merck.
Duration of study	10 years
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group 1: 72.7 (5.7); Intervention group 2: 72.9 (5.5); Placebo group: 73.7 (5.9) Gender (% F): 100% Ethnicity (% White): Intervention group 1: 97.9%; Intervention group 2: 98.2%; Placebo group: 96.3%
Patient characteristics	For the FIT study, postmenopausal women aged 55 to 81 years with low femoral neck BMD (<0.68 g/cm2) were eligible to participate. Women with 1 or more pre-existing vertebral deformities were enrolled in the vertebral fracture arm and women with no existing vertebral deformity were enrolled in the clinical fracture arm. In each arm, women were randomized to alendronate, 5 mg/d for 2 years and 10 mg/d thereafter, or placebo. Average follow-up in the FIT vertebral fracture arm was 2.9 years and in the clinical fracture arm was 4.2 years. One year of alendronate, 10 mg/d, was offered at no cost to all participants at the end of FIT. Thereafter, women were encouraged to consult their personal physicians regarding continued treatment. Eligibility in **FLEX** was limited to women assigned to receive alendronate during FIT who completed at least 3 years of treatment during the trial and subsequent open-label period. Women whose total hip BMD at FLEX baseline was less than 0.515 g/cm2 (T score <−3.5)10 or whose total hip BMD was lower than at FIT baseline were ineligible.
Intervention	To compare the effects of discontinuing alendronate treatment after 5 years vs continuing for 10 years. At FLEX baseline, participants were randomly allocated (using a permuted-block design, stratified by study stratum and center) to receive **alendronate**, 5 mg/d (Intervention group 1, n=329), alendronate, 10 mg/d (Intervention group 2, n=333), or placebo (Placebo group, n=437) for 5 years. Each participant was also offered a daily supplement containing 500 mg of calcium and 250 U of vitamin D.

	Two randomization strata were defined: the higher-risk stratum included women with 1 or more morphometric vertebral deformities at the end of FIT or with a clinical fracture during FIT; all other women were randomized to the low-risk stratum.
Outcomes	At FLEX baseline, BMD was measured at the posteroanterior lumbar spine, hip (femoral neck, trochanter, total), and total body using dual-energy x-ray absorptiometry. Hip BMD was measured annually; spine, total body, and forearm BMD were measured at the 36- and 60- month visits. Total hip BMD was the primary end point, while BMD measurements at other sites were secondary end points. An exploratory outcome measure was fracture incidence and adverse experiences.

Study	**Reassessment of Fracture Risk in Women After 3 Years of Treatment With Zoledronic Acid: When is it Reasonable to Discontinue Treatment?** **Cosman 2014**
Study type	3 year extension of HORIZON Trial.
Number of studies/ number of participants	N=1,233
Countries and Settings	Subjects were in the ZOL arm of the Multicenter HORIZON trial.
Funding	This work was supported by Novartis Pharmaceutical Corporation. Study design, data analysis and interpretation, and preparation of the manuscript were all performed independently of Novartis.
Duration of study	6 years (3 years with zoledronic acid (ZOL) and 3 years randomized to ZOL or placebo)
Age, gender, ethnicity	Age (% ≥ 75): Intervention group: 53.6%; Placebo group: 54.8% Gender (% F): 100% Ethnicity (% White): Not reported
Patient characteristics	In the Core trial, postmenopausal **women** with osteoporosis were randomized to receive placebo or ZOL for 3 years. A subset of centers from the Core trial was invited to participate in the extension study. To be enrolled in the extension study, women were required to have received 3 annual ZOL infusions and to have had a hip BMD measurement at the end of the Core study.
Intervention	To determine if continuing ZOL reduces fracture risk in subgroups, women entered the extension trial were randomized to receive 3 additional annual **ZOL** infusions (Intervention group, n= 616) or 3 annual placebo infusions (Placebo group, n=617). Investigators and patients remained blinded to treatment assignment.
Outcomes	Lateral thoracic and lumbar radiographs were performed at the end of the 3-year extension study. MorphVertFx were determined by central radiologic review, using a combination of quantitative morphometry and semi quantitative assessment. NVF (excluding fractures of the fingers, toes, face, skull, and those due to major trauma) were identified by self-report and adjudicated by review of radiologic and surgical reports.

Study	**A national study on long-term osteoporosis therapy and risk of recurrent fractures in patients with hip fracture Hsu 2020**
Study type	Retrospective cohort national study
Number of studies/ number of participants	N= 946
Countries and Settings	Taiwan's National Health Insurance Research Database
Funding	This work was supported by the grant from Kaohsiung Veterans General Hospital
Duration of study	Between January 1, 2000 and December 31, 2013
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Persistent group: 75.7 (9.6); Non-persistent group: 75.8 (10.5) Gender (% F): Persistent group: 77.6%; Non-persistent group: 78.7% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Patients aged ≥ 40 years who were hospitalized and diagnosed with Hip Fracture (HF) confirmed by hospitalization ICD-9-CM codes, 820.X, 820.XX, or 821.XX, with procedure codes, 7925, 7935, or 7955 and X-ray were included. Patients who had pathological fracture, open fracture, or revision of a hip prosthesis from 1997 to the enrollment date were excluded. Patients who used OP medication > 180 days before or did not use medication after HF diagnosis were excluded. Due to the high co-occurrence of mortality within a year in patients with HF, were excluded deceased patients who used OP medication with follow-up period < 1 year. Finally, were excluded patients with unknown sex.
Intervention	OP medications include raloxifene, alendronate, ibandronate, risedronate, zoledronic acid, teriparatide, and denosumab. **Persistence** was define as the continuous use of the same categorical medication from initiation to the first discontinuation of medication (at least 60 days without any refill) or the end of follow-up. Discontinuation was defined as follows: for oral bisphosphonates and raloxifene, no drug refill after the previous fill/refill date + days of supply + 60 days; for teriparatide, no medication administration within 60 days after the previous administration; for zoledronic acid, no administration within 365 + 60 days; for denosumab, 183 + 60 days; and for ibandronate, 92 + 60 days. **Medication persistence was categorized as yes (≥12 months)** (Persistent group: n=210) **or no (<12 months)** (Non-persistent group: n=736).
Outcomes	The primary outcome was recurrent fractures, including HF, vertebral fracture, and upper and lower limb fragility fracture. The secondary clinical outcome was all-cause mortality during the follow-up period.

Study	**Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postomenopausal Osteoporosis** **Chesnut 2004**
Study type	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe (**BONE Trial**)
Number of studies/ number of participants	N= 2,946 (restricted to interest group of continuos or intermittent treatment, n=1,964)
Countries and Settings	73 centers in Europe and North America
Funding	This trial was sponsored by F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland.
Duration of study	Between October 1, 1996 and December 8, 2000
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 69 (6), Control group: 69 (6) Gender (% Female): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Eligible patients were 55-80 years of age and ≥ 5 years postmenopausal **women**, with one to four prevalent **vertebral fractures** (T4 – L4) and a BMD T-score of -2 to -5 in at least one vertebra (L1 – L4). Patients with upper GI disorders or taking medication with a potential for GI irritation were not specifically excluded. The main exclusion criteria were i) a BMD T-score of < -5 at the lumbar spine; ii) more than two prevalent fractures of the lumbar spine; iii) diseases, disorders, or therapy (within the last 6 months) known to affect bone metabolism; iv) previous treatment with bisphosphonates; v) fluoride treatment within the last 12 months or for a total duration of > 2 years; vi) renal impairment; vii) contraindications to calcium or vitamin D therapy; viii) hyper- or hypocalcemia.
Intervention	The method of block randomization was used in this study. Patients were randomized in blocks of six to treatment with either **continuous** oral ibandronate (2.5 mg daily) (Intervention group: n=982), **intermittent** oral ibandronate at a similar total dose (29 mg every other day for 12 doses every 3 months) (Control group: n=982); or placebo (N=982).
Outcomes	The primary endpoint was the rate of patients with new morphometric vertebral fractures at 3 years of treatment with the study medication. Secondary efficacy measures included the rate of patients with new or worsening vertebral fractures, clinical vertebral fractures, and clinical osteoporotic nonvertebral fractures; relative changes in BMD at the lumbar spine and proximal femur (including subregions); relative changes in biochemical markers of bone turnover; and changes in height (measured using a stadiometer). With regards to safety, adverse events, parameters of renal and liver function, serum electrolyte concentrations, and blood counts were assessed during the study.

Study	**A 2-Year Phase II Study with 1-Year of Follow-up of Risedronate (NE-58095) in Postmenopausal Osteoporosis Clemmesen 1997**
Study type	Two-center, double-masked, placebo-controlled, randomized, oral-dose study
Number of studies/ number of participants	N= 132
Countries and Settings	The study was carried out at two study sites:Copenhagen County, Denmark, and Liège, Belgium
Funding	Not reported
Duration of study	The recruitment period ran between December 1990 and January 1992. Treatment period: 2 years The study was extended with 1 year of follow-up during which the participants received only a calcium supplement.
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Intervention group: 67 (7); Control group: 68 (5) Gender (% F): 100% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Patients were healthy postmenopausal **women,** 53–81 years of age, with established postmenopausal osteoporosis defined as at least one, but no more than four **vertebral fractures**, and at least three intact lumbar vertebrae. None of the women had received estrogen or calcitonin treatment within the 6-12 months prior to entrance in the study or had ever received any kind of bisphosphonate or fluoride. All women were otherwise healthy with no secondary causes of osteoporosis. None of the women received medications with known influence on bone metabolism.
Intervention	Patients were allocated either: a) 2.5 mg daily (**continuous**) risedronate (Intervention group: n=44), b) 2.5 mg **cyclic** risedronate (2.5 mg daily risedronate for 2 weeks followed by 10 weeks on placebo) (Control group: n=44), or c) placebo (N=44). All patients received a calcium supplement of 1 g daily.
Outcomes	. Measurement of bone mass . Assessment of vertebral fractures . Measurement of bone turnover . Safety parameters . Compliance

Study	**Alendronate Adherence and its Impact on Hip-Fracture Risk In Patients Eith Established Osteoporosis in Taiwan** **Lin 2011**
Study type	Retrospective cohort analysis
Number of studies/ number of participants	N= 8,936
Countries and Settings	Taiwan
Funding	This study was supported in part by grants from the Multidisciplinary Center of Excellence for Clinical Trial and Research, Department of Health, Executive Yuan, Taiwan
Duration of study	Between 2003 and 2006
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Adherent group: 73.5 (8.8); Non-adherent group: 74.3 (9.0) Gender (% F): Adherent group: 83.7%; Non-adherent group: 78.8% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Patients included had i) > 50 years, ii) new osteoporotic **vertebral or hip fractures**, iii) and were new to alendronate therapy. Only patients who had at least one osteoporosis-related claim during the baseline period were selected. Data for patients who had experienced any prior osteoporotic vertebral/hip fracture during the baseline period were excluded. Furthermore, were excluded conditions that could interfere with osteoporotic fracture assessments; patients whose index osteoporotic fracture was associated with car accidents or high-impact trauma and those with diagnosis of Paget's disease or malignant neoplasm during the baseline period. Data for patients who had switched between classes of osteoporosis drug were also excluded.
Intervention	**Compliance** with alendronate was evaluated on the basis of the refill pattern during the first year after initiation of treatment. Patients with MPR ≥ 80% were considered as good compliance (Adherent group: n=3,412), MPR < 80% non-compliant (Non-adherent group: n=5,524).
Outcomes	Primary analysis aimed to describe the first-year compliance rates and crude incident hip-fracture rates of patients with osteoporosis who were new to alendronate. The secondary aim was to assess the impact of compliance on the risk of hip fracture over a longer follow-up period.

Study	**Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan Soong 2013**
Study type	Retrospective, administrative, database analysis
Number of studies/ number of participants	N= 32,604
Countries and Settings	Taiwan
Funding	This project was funded by Novartis Co. Inc. as a Phase IIIB clinical trial in Taiwan
Duration of study	Between January 1, 2004 and December 31, 2005
Age, gender, ethnicity	Age (% 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, ≥80 years): 1.5%, 3.7%, 5.6%, 9.9%, 16.2%, 20.4%, 20.6%, 22.1% Gender (% F): 85.4% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Study data derived from the NHIRD were used to assemble a cohort of all osteoporosis patients who started to receive treatment with bisphosphonates between January 1, 2004, and December 31, 2005. Subjects diagnosed with osteoporosis (ICD 733.xx) and who had been treated with bisphosphonates (i.e., alendronate 10 mg daily or 70 mg weekly) were included in the study. The reimbursement guidelines in Taiwan for osteoporosis treatment require that a patient possesses a T-score of less than -2.5 with **1 fracture at the spine or hip sites**. Subjects with 1 or more medical claims with a listed diagnosis of cancer, HIV, or Paget's disease were excluded from the study. Subjects with a history of anti-osteoporosis medications within at least 180 days before the index date of subjects who had changed a drug in the first 6 months after the index date were also excluded. Subjects who had missing or invalid dates of discharge or prescriptions in the NHIRD were considered ineligible. Subjects who had switched from alendronate to another drug were excluded, but subjects who changed the dosage of alendronate and those who switched from another drug to alendronate were evaluated as study subjects.
Intervention	**Compliance** with bisphosphonate therapy was measured over a period of 1 year of treatment by using MPR as the parameter. Compliance was defined as MPR ≥ 80% (Adherent group: n=9,344) and non-compliance as MPR < 80% (Non-adherent group: n=23,260). **Persistence** was defined as the number of elapsed days from exhaustion of the dispensed study drug ("Rx gap"); "persistence failure" was defined as a Rx gap of 30 days or more (Persistent group: n=7,766; Non-persistent group: n=24,838).

Outcomes	The outcome of variable osteoporotic fractures was defined as hospitalization and outpatient department (OPD) surgical procedures for a new osteoporotic fracture during follow-up.

Study	Examining the Effect of Medication Adherence on Risk of Subsequent Fracture Among Women with a Fragility Fracture in the U.S. Medicare Population Keshishian 2017
Study type	Retrospective observational analysis
Number of studies/ number of participants	N= 27,736
Countries and Settings	United States
Funding	This study was funded by Eli Lilly
Duration of study	Between January 1, 2011 and December 31, 2011
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Adherent group: 81 (7.5); Non-adherent group: 81.5 (7.7) Gender (%F): 100% Ethnicity (% White, Black, Hispanic, Other/missing): Adherent group: 90%, 2.2%, 2.8%, 5%; Non-adherent group= 90.1%, 2.6%, 3.2%, 4.1%
Patient characteristics	Patients were included in the study if they were **women** aged ≥ 65 years and had i) an inpatient hospital stay with a primary discharge diagnosis of **fragility fracture**, defined as a fragility fracture of the hip, pelvis, femur, clavicle, humerus, forearm and wrist, tibia/fibula, or spine, or ii) had at least 2 medical claims for clavicle, humerus, forearm and wrist, tibia/fibula, or spine fractures in an outpatient setting ≥ 90 days apart for the same fracture site. Patients were excluded from the study if they had claim-based evidence of cancer, Paget's disease, or treatments for Paget's disease during the study period or if they died during the 1-year follow-up period.
Intervention	**Adherence** to osteoporosis treatment was measured by a medication possession ratio (MPR) using osteoporosis medication pharmacy claims. Continuous MPR values were converted into categorical variables: high adherence MPR≥ 80% (Adherent group: n=14,112), moderate adherence 50% ≤ MPR ≤ 80% (N=4,602), and low adherence MPR ≤ 50% (Non-adherent group: n=9,022).Discontinuation of treatment was defined as no evidence of any osteoporosis-related prescription at any time after the last date of the previous fill during the study follow-up.
Outcomes	To examine the association of osteoporosis medication adherence and the risk of a subsequent fracture among Medicare-enrolled women with a previous fragility fracture, patients were evaluated for subsequent fractures after treatment initiation until either treatment discontinuation, first subsequent fracture during the treatment, or the end of the 12-month follow-up period (after the treatment initiation), whichever came first.

Study	Association between teriparatide treatment persistence and adherence, and fracture incidence in Taiwan: analysis using the National Health Insurance Research Database Chan 2016
Study type	Retrospective observational study
Number of studies/ number of participants	N= 4,624
Countries and Settings	Taiwan
Funding	This study was sponsored and funded by Eli Lilly and Company, manufacturer/licensee of teriparatide (Forteo®)
Duration of study	Between January 1, 2004 and December 31, 2010 Patients were followed for 24 months after index teriparatide prescription.
Age, gender, ethnicity	Age (% 50-64, 65-74, 75-84, ≥ years): 7.4%, 27.1%, 48.7%, 16.9%, 85% Gender (% female): 85% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Patients were included if they had an ICD-9 CM code for osteoporosis and/or major prevalent osteoporotic fractures, and had used teriparatide between 1 January 2005 and 31 December 2008. Patients were excluded if they were aged < 50 years, had Paget's disease, had used teriparatide in the 12 months before the index date, had open fractures (with the exception of hip) or fractures due to external causes, including high trauma accidents, or had used terparatide for greater than 24 months.
Intervention	Patients were prescribed teriparatide 20 μg daily by subcutaneous injection for a maximum of 24 months. **Adherence** was defined by the number of pens (one month of use) prescribed within the 24-month study period. Patients with a prescription for teriparatide were assumed to be adherent if they were using one pen per month for the total number of months where a prescription was recorded. Patients were classified as being adherent for ≤ 12 months (Non-adherent group: n=3,055) or > 12 months (Adherent group: n=1569) of teriparatide use. **Persistence** was determined as the time from the start of treatment to the first 90-day gap between two teriparatide prescriptions. Patients were classified as persisting with teriparatide for ≤ 12 months (Non-persistent group: n=3,471) or > 12 months (Persistent group. n=1,153).
Outcomes	Effect of persistence and adherence on fracture.

Study	**Adherence to weekly oral bisphosphonate therapy: cost of wasted drugs and fractures** **Sheehy 2009**
Study type	Retrospective administrative database analysis
Number of studies/ number of participants	N= 1,337
Countries and Settings	Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)
Funding	Not reported
Duration of study	Between June 30, 2002 and June 30, 2006
Age, gender, ethnicity	Age (range): 45 – 85+ years Gender (% F): 88.9% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	The source population was composed of a random sample provided by the RAMQ of 25% of all patients who were dispensed a weekly oral BP (branded risedronate, branded alendronate, or generic alendronate) between June 30, 2002 and June 30, 2006 and who were covered by the RAMQ drug plan for a minimum of 2 years before and no less than 45 days after the date of the first filled prescription for a BP. The date the initial prescription was filled was defined as the index date. The secondary prevention cohort included patients with at least one **osteoporotic fracture** diagnosis in the 2-year period before the index date. A minimum of 4 weeks duration was required for the initial filled prescription. Patients identified with a diagnostic code for cancer or Paget's Disease of Bone in the 2 years before the index date were excluded. Patients with traumatic fractures in the 2 years before the index date were excluded as well.
Intervention	Adherence implies both persistence and compliance. Persistence is defined as continuity of medication usage, and medication refill at 1 year. Persistence was defined as the length of time (in days) a patient received continuous therapy without a significant gap in refills, until the weekly oral BP therapy was interrupted. The patients were assumed to have interrupted their treatment when they did not refill their BP prescription within 1,5 times the duration if their filled prescription. A persistent patient was defined as having no gaps ≥ 45 days between bisphosphonate refills. **Patients were considered to be compliant if their MPR was ≥ 80%** (Compliant group, n=975; Non-compliant group, n=362).
Outcomes	In this study, the authors examined the relationship between persistence and compliance with bisphosphonate therapy and osteoporosis-related costs and health resource utilization in a cohort of weekly oral bisphosphonate-naive users. They specifically investigated the magnitude and relative importance of the cost of wasted drugs due to inadequate persistence.

	A Cox proportional hazards model was used to estimate the HR of fracture in the year after oral BP therapy initiation for compliant versus non-compliant patients, adjusting for selected covariates.

Study	**Adherence to anti-osteoporosis medication associated with lower mortality following hip fracture in older adults: a nationwide propensity score-matched cohort study** **Yu 2019**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 13,123
Countries and Settings	Taiwan
Funding	This work was supported by a grant from the Research Services Center for Health Information, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan
Duration of study	Between 2001 and 2010
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: 79.1 (7.1) Gender (% female79.1% Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Treatment-naive patients aged ≥65 years diagnosed with incident **fragility hip fractures** based on the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes 820.0, 820.00, 820.01, 820.02, 820.03, 820.09, 820.2, 820.20, 820.21, 820.8, 79.15, 79.25, 79.35, or 81.52 between 2001 and 2010 were included. Only patients with at least 1 osteoporosis-related claim during the baseline period were included. Patients excluded from the study were those with any prior osteoporotic hip fracture during the baseline period, patients with conditions that could interfere with the assessment of osteoporotic hip fractures including those who received anti-osteoporosis medication (AOM) during the baseline period, those with open fractures, late complications of fractures of the proximal femur such as patients who required revision of a hip prosthesis, those with pathological fracture in the preceding year, those whose index osteoporotic fracture was associated with a car accident or high-impact trauma, those with diagnosis of Paget's disease, malignant neoplasms during the baseline period, or receiving AOM more than six months after index date, or die at index date were also excluded.
Intervention	**Adherence** was calculated based on the medication possession ratio (MPR). Good medication adherence was classified as an MPR ≥ 80% (Adherent group: n=446) and non-adherence as an MPR < 80% (Non-adherent group: n=1,646) during the first year of AOM treatment.
Outcomes	The primary aim of this study was to investigate the association between AOM use and mortality in older Taiwanese patients presenting with a hip fracture.

	The secondary aim of this study was to evaluate the effect of adherence to AOM on short- and long-term post-hip fracture mortality.

Study	**Poor 1st-year adherence to anti-osteoporotic therapy increases the risk of mortality in patients with magnetic resonance imaging-proven acute osteoporotic vertebral fractures** **Chen 2017**
Study type	Retrospective study
Number of studies/ number of participants	N=294
Countries and Settings	Chang Gang Memorial Hospital, Taiwan, Republic of China
Funding	Not reported
Duration of study	The patients were followed up from the time of recruitment (between January 2001 and December 2007) until December 2014 or the time of death, whichever occurred first.
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: 73.93 (7.18) Gender (% F): 85.71% Ethnicity (% White): Not reported
Patient characteristics	The inclusion criteria were as follows: 1) osteoporosis with fragile vertebral fractures; 2) acute vertebral fractures defined by magnetic resonance imaging (MRI) with low signal intensity (SI) on T1-, T2-weighted, and fat-suppressed T1-weighted images with enhanced SI of the injured vertebral body; and 3) vertebroplasty within 1 week after vertebroplasty. The exclusion criteria were as follows: 1) pyogenic infections or neoplasia and 2) fractures caused by more than minimal trauma.
Intervention	This study investigated the effects of 1st-year adherence to anti-osteoporotic treatment on the risk of mortality in patients with magnetic resonance imaging-proven acute osteoporotic vertebral fractures after vertebroplasty. Adherence was determined according to compliance and persistence for 1 year. Compliance was calculated as the medication possession ratio (MPR), and persistence as the time from treatment initiation to discontinuation. Poor adherence was defined as either non-compliance or non-persistence.
Outcomes	Mortality

Study	**Bisphosphonate Drug Holiday and Fracture Risk: A population-Based Cohort Study** **Adams 2018**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N= 39,502 (restricted to patients with prior fracture, n=xxx)
Countries and Settings	Four Kaiser Permanent (KP) regions: Southern California, Colorado, Northwest, and Hawaii
Funding	This study was funded by Kaiser Permanente Center for Effectiveness & Safety Research
Duration of study	Between January 1, 1998 and December 31, 2008
Age, gender, ethnicity	Age [mean (SD)]: Persistent group: 71.2 (9.7); Drug holiday group: 69.2 (10.0) Gender (% F): 100% Ethnicity (% White, Black, Hispanic, Asian): Persistent group: 56.6%, 4.7%, 15.1%, 16.9%; Drug holiday group: 59.5%, 4.1%, 13.3%, 17.3%
Patient characteristics	Inclusion criteria: were required **women** to have 12 months of continuous enrollment and pharmacy benefit priori to the initial BP dispensing. Patients must have continued use of oral or injectable BP medication (alendronate, risedronate, ibandronate, etidronate, pamidronate, or zoledronic acid) for at least 3 years with ≥ 50% adherence in each of those years. Exclusion criteria: women were excluded if they had any of the following prior to cohort entry: a) BP medication use for at least 3 years but with < 50% adherence; b) history of a pathologic fracture plus a metastatic cancer diagnosis in the 3 months before or after the pathologic fracture occurrence; c) treatment with other anti-osteoporosis medications (e.g. raloxifene, calcitonin, teriparatide, or denosumab) prior to BP initiation; d) Paget's disease; or e) BP use for a condition other than osteoporosis, defined as intravenous ibandronate or pamidronate use more frequently than 3 times per year or zoledronic use more frequently than every 8 months. Eligible members were entered into the cohort 3 years after they initiated BP.
Intervention	**Persistent** BP user was defined as ongoing use of BP medications with ≥ 50% adherence (Persistent group: N= 17,123; **with prior fracture n=2,202**). Non-persistent BP use was defined as either ongoing BP use with < 50% adherence or no BP use for < 12 months (N=10,882). **BP holiday** was a gap in BP use of ≥ 365 days with 0% adherence, defined as no BP dispensing and no overlap in days' supply from previous BP dispensing (Drug holiday group: N=11,497; **with prior fracture N=1,285**). The BP holiday started the day after completion of the last pre-holiday BP prescription. To calculate the duration of the BP holiday, the

	end of the BP holiday period was defined as the date on which there was a new dispensing of a BP medication. However, once a subject was identified as on a BP holiday, all subsequent follow-up time was attributed to the BP holiday group.
Outcomes	The primary outcome of interest was an incident clinical osteoporosis-related fragility fracture.

Tabella con motivi di esclusione

1	Long-term adherence to treatment in a fracture liaison service coordinated by rheumatologist and nurse. Ann. Rheum. Dis. - Volume 74, Issue 0, pp. 527 - published 2015-01-01	ABSTRACT
2	García-Sempere A, Hurtado I, Sanfélix-Genovés J, Rodríguez-Bernal CL, Gil Orozco R, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G. Primary and secondary non-adherence to osteoporotic medications after hip fracture in Spain. The PREV2FO population-based retrospective cohort study. Sci Rep. 2017 Sep 18;7(1):11784. doi: 10.1038/s41598-017-10899-6. PMID: 28924156; PMCID: PMC5603562.	WRONG OUTCOME
3	Compliance and persistence of antiosteoporotic treatments in patients with hip fracture Ann. Rheum. Dis. - Volume 79, Issue 0, pp. 1194-1195 - published 2020-01-01	ABSTRACT
4	A fracture liaison in an orthopaedic office did not improve adherence to treatment for patients with osteoporosis J. Bone Miner. Res. - Volume 33, Issue 0, pp. 412 - published 2018-01-01	ABSTRACT
5	Long-term adherence to treatment in a fracture liaison service coordinated by rheumatologist and nurse Ann. Rheum. Dis. - Volume 74, Issue 0, pp. 527 - published 2015-01-01	ABSTRACT
6	Long-term persistence with antiosteoporosis drugs for the prevention of subsequent fractures Osteoporosis Int. - Volume 26, Issue 1, pp. S312 - published 2015-01-01	ABSTRACT
7	Adherence to oral bisphosphonate therapy in a fracture liaison service: A randomised controlled trial J. Bone Miner. Res. - Volume 28, Issue 0, pp. - published 2013-01-01	ABSTRACT
8	Farmacological treatment of osteoporosis after hip fracture: Results of a one-year follow up study (PERFEM) Bone - Volume 47, Issue 0, pp. S206-S207 - published 2010-01-01	ABSTRACT
9	A comprehensive bone health center collaborates with a specialty pharmacy to achieve teriparatide persistence J. Clin. Densitometry - Volume 13, Issue 0, pp. 125 - published 2010-01-01	ABSTRACT
10	Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221. PMID: 30907953.	STUDY DESIGN
11	Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, Matsumoto T, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. J Bone Miner Res. 2018 Jul;33(7):1219-1226. doi: 10.1002/jbmr.3427. Epub 2018 May 17. PMID: 29573473.	WRONG OUTCOME
12	Idolazzi L, Maugeri D, Monti S, Massarotti M, Osella G, Barbagallo M, Del Fiacco R, Silvestri S; ISSO Study Group. The Italian Observational	WRONG

	Study on Severe Osteoporosis (ISSO): 24-month results on incidence of fractures and adherence to treatment. Clin Exp Rheumatol. 2016 Mar-Apr;34(2):247-53. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26940788.	OUTCOME
13	Cehic M, Lerner RG, Achten J, Griffin XL, Prieto-Alhambra D, Costa ML. Prescribing and adherence to bone protection medications following hip fracture in the United Kingdom: results from the World Hip Trauma Evaluation (WHiTE) cohort study. Bone Joint J. 2019 Nov;101-B(11):1402-1407. doi: 10.1302/0301-620X.101B11.BJJ-2019-0387.R1. PMID: 31674239.	WRONG OUTCOME
14	Borek DM, Smith RC, Gruber CN, Gruber BL. Long-term persistence in patients with osteoporosis receiving denosumab in routine practice: 36-month non-interventional, observational study. Osteoporos Int. 2019 Jul;30(7):1455-1464. doi: 10.1007/s00198-019-04963-2. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31011760.	WRONG OUTCOME
15	Hadji P, Felsenberg D, Amling M, Hofbauer LC, Kandenwein JA, Kurth A. The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2014 Jan;25(1):339-47. doi: 10.1007/s00198-013-2515-2. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24091594.	WRONG OUTCOME
16	Usui T, Funagoshi M, Seto K, Ide K, Tanaka S, Kawakami K. Persistence of and switches from teriparatide treatment among women and men with osteoporosis in the real world: a claims database analysis. Arch Osteoporos. 2018 May 3;13(1):54. doi: 10.1007/s11657-018-0466-0. PMID: 29725863.	OUT OF SCOPE
17	Rajzbaum G, Grados F, Evans D, Liu-Leage S, Petto H, Augendre-Ferrante B. Treatment persistence and changes in fracture risk, back pain, and quality of life amongst patients treated with teriparatide in routine clinical care in France: results from the European Forsteo Observational Study. Joint Bone Spine. 2014 Jan;81(1):69-75. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.05.001. Epub 2013 Jun 21. PMID: 23796729.	WRONG OUTCOME
18	Thorsteinsson AL, Hansen L, Vestergaard P, Eiken P. Long-term benefits and risks of parathyroid hormone treatment in compliant osteoporotic patients. A Danish national register based cohort study. Arch Osteoporos. 2018 May 2;13(1):50. doi: 10.1007/s11657-018-0444-6. PMID: 29717390.	WRONG INTERVENTION
19	Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, Jouret VE, Close P. Intermittent bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporosis: progress to date. Drugs Aging. 2007;24(5):351-9. doi: 10.2165/00002512-200724050-00001. PMID: 17503893.	WRONG OUTCOME
20	Belhassen M, Cortet B, Confavreux CB, Lamezec L, Ginoux M, Van Ganse E. Impact of bisphosphonate compliance on the risk of osteoporotic fracture in France. Arch Osteoporos. 2018 Oct 19;13(1):113. doi: 10.1007/s11657-018-0530-9. PMID: 30341636.	WRONG OUTCOME
21	Rossini M, Viapiana O, Gatti D, Adami S. Once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: translation and updated review. Clin Ther. 2009 Jul;31(7):1497-510. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.07.018. PMID: 19695399.	OUT OF SCOPE
22	Torre C, Guerreiro J, Mendes Z, Miranda A, Bragança F, Cristino J, Canhão H, Branco JC. Low persistence with oral biphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. Acta Reumatol Port. 2019 Apr-Jun;44(2):114-125. English. PMID: 31280276.	OUT OF SCOPE
23	Gamboa A, Duaso E, Marimón P, Sandiumenge M, Escalante E, Lumbreras C, Tarrida A. Oral bisphosphonate prescription and non-adherence at 12 months in patients with hip fractures treated in an acute geriatric unit. Osteoporos Int. 2018 Oct;29(10):2309-2314. doi: 10.1007/s00198-018-4622-	OUT OF SCOPE

	6. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30076454.	
24	A dedicated Fracture Liaison Service telephone program and use of bone turnover markers for evaluating 1-year persistence with oral bisphosphonates Osteoporosis International - Volume 29, Issue 4, pp. 813-824 - published 2018-01-01	WONG OUTCOME
25	Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, Langdahl BL, Fahrleitner-Pammer A, Walsh JB, Gibson A, Tynan AJ, Marin F. Characterization of patients in the European Forsteo Observational Study (EFOS): postmenopausal women entering teriparatide treatment in a community setting. Curr Med Res Opin. 2008 Feb;24(2):377-84. doi: 10.1185/030079908x261087. PMID: 18154690.	OUT OF SCOPE
26	Park JH, Park EK, Koo DW, Lee S, Lee SH, Kim GT, Lee SG. Compliance and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2017 Apr 11;18(1):152. doi: 10.1186/s12891-017-1514-4. PMID: 28399834; PMCID: PMC5387221.	WRONG OUTCOME
27	Migliaccio S, Francomano D, Romagnoli E, Marocco C, Fornari R, Resmini G, Buffa A, Di Pietro G, Corvaglia S, Gimigliano F, Moretti A, de Sire A, Malavolta N, Lenzi A, Greco EA, Iolascon G. Persistence with denosumab therapy in women affected by osteoporosis with fragility fractures: a multicenter observational real practice study in Italy. J Endocrinol Invest. 2017 Dec;40(12):1321-1326. doi: 10.1007/s40618-017-0701-3. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28589380.	WRONG EXPOSURE
28	Morell S, Hemmeler C, Amsler F, Gross T. Adherence to osteoporosis pharmacotherapy one year after osteoporotic fracture - a Swiss trauma center secondary prevention project. Swiss Med Wkly. 2017 Jul 10;147:w14451. doi: 10.4414/smw.2017.14451. PMID: 28695555.	WRONG OUTCOME
29	Cadarette SM, Solomon DH, Katz JN, Patrick AR, Brookhart MA. Adherence to osteoporosis drugs and fracture prevention: no evidence of healthy adherer bias in a frail cohort of seniors. Osteoporos Int. 2011 Mar;22(3):943-54. doi: 10.1007/s00198-010-1309-z. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20532481; PMCID: PMC3277855.	OUT OF SCOPE
30	Foster SA, Foley KA, Meadows ES, Johnston JA, Wang SS, Pohl GM, Long SR. Adherence and persistence with teriparatide among patients with commercial, Medicare, and Medicaid insurance. Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):551-7. doi: 10.1007/s00198-010-1297-z. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20798929.	WRONG OUTCOME
31	Murphy-Menezes M. Role of the Pharmacist in Medication Therapy Management Services in Patients With Osteoporosis. Clin Ther. 2015 Jul 1;37(7):1573-86. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.023. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25913920.	STUDY DESIGN
32	Silverman SL, Schousboe JT, Gold DT. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? Osteoporos Int. 2011 Jan;22(1):21-6. doi: 10.1007/s00198-010-1274-6. Epub 2010 May 11. PMID: 20458571; PMCID: PMC3017316.	OUT OF SCOPE
33	Ferrari S. Continuous broad protection against osteoporotic fractures with strontium ranelate. Rheumatology (Oxford). 2009 Oct;48 Suppl 4:iv20-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep276. PMID: 19783590.	WRONG INTERVENTION
34	Naranjo A, Fernández-Conde S, Ojeda S, Torres-Hernández L, Hernández-Carballo C, Bernardos I, Rodríguez S, Laynez P. Preventing future fractures: effectiveness of an orthogeriatric fracture liaison service compared to an outpatient fracture liaison service and the standard management	OUT OF SCOPE

	in patients with hip fracture. Arch Osteoporos. 2017 Dec 11;12(1):112. doi: 10.1007/s11657-017-0373-9. PMID: 29230540.	
35	Kuntz D, Marie P, Berhel M, Caulin F. Treatment of post-menopausal osteoporosis with phosphate and intermittent calcitonin. Int J Clin Pharmacol Res. 1986;6(2):157-62. PMID: 3522444.	WRONG INTERVENTION
36	A dedicated telephone program and use of a single bone turnover marker for individual persistence to oral bisphosphonates: A single center fracture liaison service (FLS) study J. Bone Miner. Res. - Volume 32, Issue 0, pp. S382 - published 2017-01-01	OUT OF SCOPE
37	Educational programs for patients with osteoporosis in clinical practice Osteoporosis Int. - Volume 28, Issue 0, pp. S546 - published 2017-01-01	OUT OF SCOPE
38	Optimum duration and safety of long-term use of potent anti-resorptive medications in osteoporosis Expert Rev. Endocrinol. Metab. - Volume 11, Issue 4, pp. 329-348 - published 2016-01-01	OUT OF SCOPE
39	Acceptability of bone antiresorptive therapy among HIV-infected adults at different stages of antiretroviral therapy Patient Preference Adherence - Volume 8, Issue 0, pp. 1311-1316 - published 2014-01-01	WRONG POPULATION
40	Literature reviewand meta-analysis of persistence with oral bisphosphonates Osteoporosis Int. - Volume 25, Issue 0, pp. S189-S190 - published 2014-01-01	WRONG OUTCOME
41	Fracture liaison service and compliancewith osteoporosis treatment Osteoporosis Int. - Volume 23, Issue 0, pp. S575 - published 2012-01-01	WRONG OUTCOME
42	What are the most important medication attributes for patients with osteoporosis? Results from a qualitative study Osteoporosis Int. - Volume 23, Issue 0, pp. S81-S82 - published 2012-01-01	STUDY DESIGN
43	Adherence with anti-osteoporosis medications in an Irish population Pharmacoepidemiol. Drug Saf. - Volume 20, Issue 6, pp. 666-667 - published 2011-01-01	WRONG OUTCOME
44	Impact of a pharmaceutical consultation on the adherence to osteoporosis treatment in post menopausal women Int. J. Clin. Pharm. - Volume 33, Issue 2, pp. 296 - published 2011-01-01	OUT OF SCOPE
45	Why older women from primary care stop their bone-protective therapy Osteoporosis Int. - Volume 21, Issue 0, pp. S459-S460 - published 2010-01-01	OUT OF SCOPE
46	Zoledronate: Two years of experience Bone - Volume 47, Issue 0, pp. S216-S217 - published 2010-01-01	OUT OF SCOPE
47	Comparing treatment of osteoporosis in men with oral or IV ibandronate (IBN) with risedronate (RIS) Bone - Volume 47, Issue 0, pp. S217 - published 2010-01-01	OUT OF SCOPE

48	Comparing once yearly zoledronic acid with once weekly generic alendronate in the treatment of established male osteoporosis Osteoporosis Int. - Volume 21, Issue 0, pp. S357 - published 2010-01-01	WRONG OUTCOME
49	Non-persistence to anti-osteoporosis medications in the UK using the General Practice Research Database (GPRD) Rheumatology (UK) - Volume 49, Issue 0, pp. i23 - published 2010-01-01	WRONG OUTCOME
50	Grand: The German retrospective cohort analysis on nonadherence in osteoporosis patients treated with oral bisphosphonates Value Health - Volume 12, Issue 7, pp. A446 - published 2009-01-01	WRONG OUTCOME
51	Acceleration of tibia and distal radius fracture healing in patients who smoke Clinical Orthopaedics and Related Research - Volume 0, Issue 337, pp. 198-207 - published 1997-01-01	OUT OF SCOPE
52	Liu W, Yang LH, Kong XC, An LK, Wang R. Meta-analysis of osteoporosis: fracture risks, medication and treatment. Minerva Med. 2015 Aug;106(4):203-14. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26125152.	WRONG OUTCOME
53	Gonnelli S, Caffarelli C, Letizia Mauro G, Di Munno O, Malavolta N, Migliaccio S, Nuti R. Retrospective evaluation of persistence in osteoporosis therapy with oral bisphosphonates in Italy: the TOBI study. Aging Clin Exp Res. 2019 Nov;31(11):1541-1547. doi: 10.1007/s40520-019-01205-7. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31030419.	WRONG POPULATION
54	Chen Q, Guo M, Ma X, Pu Y, Long Y, Xu Y. Adherence to Teriparatide Treatment and Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis. Horm Metab Res. 2019 Dec;51(12):785-791. doi: 10.1055/a-1062-9447. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826274.	WRONG POPULATION
55	Fardellone P, Lello S, Cano A, de Sá Moreira E, Watanabe de Oliveira R, Julian GS, Tang B. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. Clin Ther. 2019 Aug;41(8):1576-1588. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.05.001. PMID: 31151814.	WRONG POPULATION
56	Belhassen M, Confavreux CB, Cortet B, Lamezec L, Ginoux M, Van Ganse E. Anti-osteoporotic treatments in France: initiation, persistence and switches over 6 years of follow-up. Osteoporos Int. 2017 Mar;28(3):853-862. doi: 10.1007/s00198-016-3789-y. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27766368.	WRONG POPULATION
57	Ban JK, Hao BB, McCarthy L, Guilcher SJT, Cadarette SM. Denosumab utilization among older adults in Ontario: patient characteristics, persistence with therapy, and return to therapy after an extended gap. Osteoporos Int. 2019 Sep;30(9):1865-1872. doi: 10.1007/s00198-019-05051-1. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31317248.	WRONG POPULATION
58	Liu J, Guo H, Rai P, Pinto L, Barron R. Medication persistence and risk of fracture among female Medicare beneficiaries diagnosed with osteoporosis. Osteoporos Int. 2018 Nov;29(11):2409-2417. doi: 10.1007/s00198-018-4630-6. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30022254.	WRONG POPULATION
59	Silverman SL, Siris E, Belazi D, Recknor C, Papaioannou A, Brown JP, Gold DT, Lewiecki EM, Quinn G, Balasubramanian A, Yue S, Stolshek B, Kendler DL. Persistence at 24 months with denosumab among postmenopausal women with osteoporosis: results of a prospective cohort study. Arch Osteoporos. 2018 Aug 7;13(1):85. doi: 10.1007/s11657-018-0491-z. PMID: 30088189; PMCID: PMC6096691.	WRONG POPULATION

60	Burge RT, Disch DP, Gelwicks S, Zhang X, Krege JH. Hip and other fragility fracture incidence in real-world teriparatide-treated patients in the United States. Osteoporos Int. 2017 Mar;28(3):799-809. doi: 10.1007/s00198-016-3888-9. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28028555; PMCID: PMC5306167.	WRONG POPULATION
61	Chodick G, Moser SS, Goldshtein I. Non-adherence with bisphosphonates among patients with osteoporosis: impact on fracture risk and healthcare cost. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016 Jun;16(3):359-70. doi: 10.1586/14737167.2016.1171145. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27015247.	WRONG POPULATION
62	Landfeldt E, Ström O, Robbins S, Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures--the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). Osteoporos Int. 2012 Feb;23(2):433-43. doi: 10.1007/s00198-011-1549-6. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21286686.	WRONG POPULATION
63	Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2010 Nov;21(11):1943-51. doi: 10.1007/s00198-009-1134-4. Epub 2009 Dec 5. PMID: 19967338.	WRONG POPULATION
64	Gender-and age-related treatment compliance in patients with osteoporosis in Germany Patient Preference Adherence - Volume 10, Issue 0, pp. 2379-2385 - published 2016-01-01	WRONG POPULATION
65	Prolonged risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures after discontinuing alendronate treatment: A nationwide nested case-control study in Taiwan J. Clin. Gerontol. Geriatr. - Volume 6, Issue 2, pp. 54-58 - published 2015-01-01	WRONG POPULATION
66	Systematic review and meta-analysis of persistence with denosumab in patients with osteoporosis Value Health - Volume 17, Issue 7, pp. A383-A384 - published 2014-01-01	WRONG OUTCOME
67	Adherence to treatment of osteoporosis and fracture risk: The Swedish adherence register analysis (SARA) Osteoporosis Int. - Volume 21, Issue 0, pp. S29-S30 - published 2010-01-01	WRONG POPULATION
68	Persistence and compliance to osteoporosis therapy in a fracture liaison service: a prospective cohort study. Senay A; Fernandes JC; Delisle J; Morin SN; Perreault S; Archives of osteoporosis - Volume 14, Issue 1, pp. 87	WRONG OUTCOME
69	Treatment persistence and changes in fracture risk, back pain, and quality of life amongst patients treated with teriparatide in routine clinical care in France: results from the European Forsteo Observational Study.Rajzbaum G; Grados F; Evans D; Liu-Leage S; Petto H; Augendre-Ferrante B; Joint bone spine - Volume 81, Issue 1, pp. 69-75	WRONG OUTCOME
70	Compliance and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis.Park JH; Park EK; Koo DW; Lee S; Lee SH; Kim GT; Lee SG; BMC musculoskeletal disorders - Volume 18, Issue 1, pp. 152	WRONG OUTCOME
71	Low acceptance of treatment in the elderly for the secondary prevention of osteoporotic fracture in the acute rehabilitation setting. Berry SD; Misra D; Hannan MT; Kiel DP; Aging clinical and experimental research - Volume 22, Issue 3, pp. 231-7	WRONG OUTCOME

72	Persistence and adherence to oral antiresorptive therapy in a fracture liaison service: 24-month results of a prospective cohort study. Senay, A.; Perreault, S.; Delisle, J.; Kwon, H.; Raynauld, J.; Banica, A.; Troyanov, Y.; Beaumont, P.; Giroux, M.; Jodoin, A.; Laflamme, Y.; Leduc, S.; MacThiong, J.; Malo, M.; Maurais, G.; Nguyen, H.; Parent, S.; Ranger, P.; Rouleau, D.; Fernandes, J.C.;	WRONG OUTCOME
73	A retrospective study of osteoporosis medication adherence in patients who attended an interprofessional osteoporosis therapeutic program after sustaining a fragility fracture. Tin, D.; Mallory, M.; Thorne, C.; Thomas, J.; Samadi, N.; Ng, E.; Hartnett, S.; Bornstein, C.; Charette, S.; Bain, L.; Aubrey, M.; J. Rheumatol. - Volume 44, Issue 6, pp. 876	WRONG OUTCOME
74	Is a twelve month adherence check by our fracture liaison service beneficial to patients? Churchman, C.; Reed, E.-K.; Bradley, R.; Osteoporosis Int. - Volume 27, Issue 2, pp. S615-S616	WRONG OUTCOME
75	Poor adherence to osteoporosis treatment in patients with hip fracture: A retrospective study. Magallares López, B.; Acosta, A.; Barceló, M.; Rodriguez De la Serna, A. Ann. Rheum. Dis. - Volume 74, Issue 0, pp. 1197	WRONG OUTCOME
76	Persistence to osteoporosis drugs following an incident osteoporotic fracture: The prefrac study. Klop, C.; Welsing, P.M.J.; Overbeek, J.A.; Souverein, P.C.; Leufkens, H.G.M.; Bijlsma, J.W.J.; De Vries, F.; Pharmacoepidemiol. Drug Saf. - Volume 23, Issue 0, pp. 220	WRONG OUTCOME
77	Audit of osteoporotic hip fractures and compliance with anti-resorptive medications. Selvan, S.; Magliano, M.; Rheumatology - Volume 53, Issue 0, pp. i111	WRONG OUTCOME
78	Compliance to osteoporos is medications amongst patients recruited into a secondary fracture prevention program in Singapore.Chandran, M.; Cheen, M.; Osteoporosis Int. - Volume 24, Issue 1, pp. S63-S64	WRONG OUTCOME
79	Osteoporosis treatment adherence following hip fracture. Aung, T.; Harwood, R.; Masud, T.; Osteoporosis Int. - Volume 23, Issue 0, pp. S588-S589	WRONG OUTCOME
80	Compliance with oral bisphosphonates in a post-hip fracture cohort of elderly patients. McGreevy, C.; Brewer, L.; Butler, E.; Moore, A.; Donegan, C.; Williams, D.; Eur. Geriatr. Med. - Volume 1, Issue 0, pp. S2	WRONG OUTCOME
81	Monitoring compliance and persistence with alendronate therapy started after hip fracture. Turk, A.; Fripp, A.; Ahmed, S.; Beck, S.; Johansen, A.; Osteoporosis Int. - Volume 20, Issue 0, pp. S293-S294 - published 2009-01-01	WRONG OUTCOME
82	Higher rates of osteoporosis treatment initiation and persistence in patients with newly diagnosed vertebral fracture when introduced in inpatients than later in outpatients. Spechbach H; Fabreguet I; Saule E; Hars M; Stirnemann J; Ferrari S; Rizzoli R; Chevalley T; Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA - Volume 30, Issue 7, pp. 1353-1362	OUT OF SCOPE
83	Long-term persistence with anti-osteoporosis drugs after fracture. Klop C; Welsing PM; Elders PJ; Overbeek JA; Souverein PC; Burden AM; van Onzenoort HA; Leufkens HG; Bijlsma JW; de Vries F; Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA - Volume 26, Issue 6, pp. 1831-40	OUT OF SCOPE

84	Factors influencing the pharmacological management of osteoporosis after fragility fracture: results from the Ontario Osteoporosis Strategy's fracture clinic screening program. Beaton DE; Dyer S; Jiang D; Sujic R; Slater M; Sale JE; Bogoch ER; Beaton DE; Dyer S; Jiang D; Sujic R; Slater M; Sale JE; Bogoch ER;	OUT OF SCOPE
85	Management of osteoporosis in fracture liaison service associated with long-term adherence to treatment. Boudou L; Gerbay B; Chopin F; Ollagnier E; Collet P; Thomas T; Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA - Volume 22, Issue 7, pp. 2099-106	OUT OF SCOPE
86	Improvements in osteoporosis testing and care are found following the wide scale implementation of the Ontario Fracture Clinic Screening Program: An interrupted time series analysis.Beaton DE; Mamdani M; Zheng H; Jaglal S; Cadarette SM; Bogoch ER; Sale JEM; Sujic R; Jain R; Medicine - Volume 96, Issue 48, pp. e9012	OUT OF SCOPE
87	The bone union promoting effect of intermittent administrated teriparatides daily or weekly in the treatment of vertebral fractures. J. Bone Miner. Res. - Volume 30	OUT OF SCOPE
88	Dropping the ball and falling off of the treatment wagon: Factors correlating with noncompliance to secondary fracture prevention programs-experience with the osteoporosis patient targeted and integrated management for active living (OPTIMAL) program in Singapore. Chandran, M.; Huang, X.F.; Tan, M.; Osteoporosis Int. - Volume 26, Issue 1, pp. S228 - published 2015-01-01	OUT OF SCOPE
89	Have we improved the compliance and persistence with secondary prevention after hip fracture-completing a five year audit cycle. Phillips, T.I.; Aithal, S.; Gardner, A.; Turk, A.; Mahoney, H.; Havelock, W.; Johansen, A.; Osteoporosis Int. - Volume 25, Issue 6, pp. S717-S718	OUT OF SCOPE
90	A potential major role for fracture liaison services in primary care. Dixon, C.; Lewis, K.; Sampson, K.; Viner, N.; Osteoporosis Int. - Volume 23, Issue 0, pp. S573	OUT OF SCOPE
91	Osteoporosis treatments following hip fracture-Why do patients discontinue and how do we improve? Furmedge, D.; Hopper, I.; Dockery, F.; Eur. Geriatr. Med. - Volume 2, Issue 0, pp. S22-S23	OUT OF SCOPE
92	Best of the AHA Scientific Sessions 2009, Lepor, N.E.; Rev. Cardiovasc. Med. - Volume 10, Issue 4, pp. 224-231	OUT OF SCOPE
93	A chronic disease management approach to osteoporosis is effective in improving patient's acceptance and adherence of treatment. Fadzleen, J.; Lau, T.C.; Yeung, L.W.; Au, L.; Rajasoorya, C.; Chionh, S.B.; Tsou, K.; Tzun Koh, E.; Osteoporosis Int. - Volume 20, Issue 0, pp. S314	OUT OF SCOPE
94	Adherence to osteoporosis therapy after an upper extremity fracture: a pre-specified substudy of the C-STOP randomized controlled trial. McAlister FA; Ye C; Beaupre LA; Rowe BH; Johnson JA; Bellerose D; Hassan I; Majumdar SR; Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA - Volume 30, Issue 1, pp. 127-134	WRONG INTERVENTION
95	Comparison of prescribing and adherence patterns of anti-osteoporotic medications post-admission for fragility type fracture in an urban teaching hospital and a rural teaching hospital in Ireland between 2005 and 2008. McGowan B; Bennett K; Casey MC; Doherty J; Silke C; Whelan B; Irish	WRONG EXPOSURE

	journal of medical science - Volume 182, Issue 4, pp. 601-8	
96	Cost-effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Chinese postmenopausal women: Impact of medication persistence and adherence. Chen, M.; Si, L.; Winzenberg, T.M.; Gu, J.; Jiang, Q.; Palmer, A.J.; Patient Preference Adherence - Volume 10, Issue 0, pp. 415-423	WRONG EXPOSURE
97	Comparison of prescribing and adherence patterns of anti-osteoporotic medications post admission for fragility type fracture to an urban teaching hospital and a rural teaching hospital between 2005-2020. McGowan, B.; Bennett, K.; Doherty, J.G.; Rooney, B.; McPartland, A.; Casey, M.; Silke, C.; Whelan, B.; r. J. Med. Sci. - Volume 182, Issue 0, pp. S95	WRONG EXPOSURE
98	THE ROLE OF MONITORING COMPLIANCE TO GUIDELINES IN PREVENTING THE RISK OF SECOND FRACTURE AND DEATH IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS: A RETROSPECTIVE ADMINISTRATIVE DATABASE ANALYSIS. Degli Esposti, L.; Saragoni, S.; Perrone, V.; Rossini, M.; Giannini, S.; Andretta, M.; Value Health - Volume 21, Issue 0, pp. S300 - published 2018-01-01	ABSTRACT
99	Persistence and Adherence With Osteoporosis Medication and Re-Fracture In Women With Postmenopausal Osteoporosis In Taiwan. Hwang, J.; Juang, H.; Chang, C.J.; Tsai, H.C.; Chang, K.; Lin, K.K.; Zhao, Z.; Value Health - Volume 21, Issue 0, pp. S82 - published 2018-01-01	ABSTRACT
100	Characteristics and medication use among women with osteoporosis fracture: Analysis of a United States managed care population. Modi, A.; Wilk, A.; Sajjan, S.; Mavros, P.; J. Bone Miner. Res. - Volume 27, Issue 0, pp. - published 2012-01-01	ABSTRACT
101	Effectiveness of osteoporosis drugs in preventing secondary fracture in Taiwan. Lin, T.-C.; Yang, Y.-H.K.; Yang, C.-Y.; Pharmacoepidemiol. Drug Saf. - Volume 19, Issue 0, pp. S91-S92	ABSTRACT
102	Estimated clinical & economic impact of poor patient persistence with osteoporosis medications in Brasil. Thompson, D.; Campbell, J.; Parekh, H.H.; Vincze, G.; Incze, A.; Navarro, J.; Weinstein, M.C.; Value Health - Volume 12, Issue 7, pp. A523	ABSTRACT
103	Armbrecht G, Blenk T, Chesnut CH 3rd, Gardner JC, von Ingersleben G, Mahoney P, Felsenberg D. Vertebral fracture diagnosis in the multinational BONE study of oral ibandronate: quality management in radiology. J Clin Densitom. 2008 Apr-Jun;11(2):221-31. doi: 10.1016/j.jocd.2007.10.002. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18158264.	WRONG INTERVENTION
104	Szücs J, Horváth C, Kollin E, Szathmári M, Holló I. Three-year calcitonin combination therapy for postmenopausal osteoporosis with crush fractures of the spine. Calcif Tissue Int. 1992 Jan;50(1):7-10. doi: 10.1007/BF00297289. PMID: 1739873.	OUT OF SCOPE
105	Bonafede MM, Shi N, Bower AG, Barron RL, Grauer A, Chandler DB. Teriparatide treatment patterns in osteoporosis and subsequent fracture events: a US claims analysis. Osteoporos Int. 2015 Mar;26(3):1203-12. doi: 10.1007/s00198-014-2971-3. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25567774; PMCID: PMC4331607.	OUT OF SCOPE
106	Ohtori S, Inoue G, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, Kuniyoshi K, Aoki Y, Nakamura J, Ishikawa T, Miyagi M, Kamoda H, Suzuki M, Kubota G, Sakuma Y, Oikawa Y, Inage K, Sainoh T, Takaso M, Ozawa T, Takahashi K, Toyone T. Teriparatide accelerates lumbar posterolateral fusion in women with postmenopausal osteoporosis: prospective study. Spine (Phila Pa 1976). 2012 Nov 1;37(23):E1464-8. doi:	OUT OF SCOPE

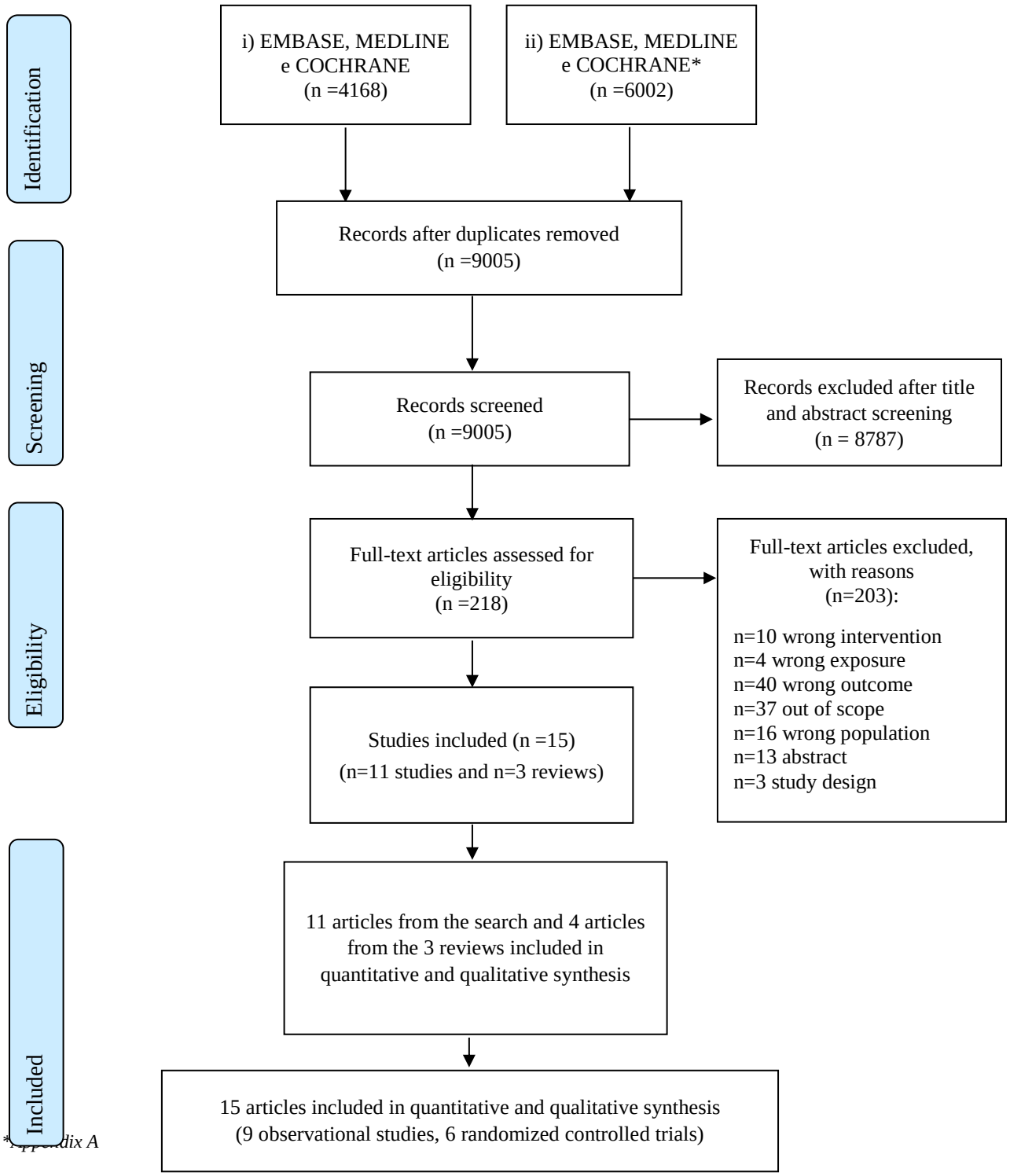
	10.1097/BRS.0b013e31826ca2a8. PMID: 22872218.	
107	Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004 Mar 18;350(12):1189-99. doi: 10.1056/NEJMoa030897. PMID: 15028823.	OUT OF SCOPE
108	Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL, Mitlak BH. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. Arch Intern Med. 2004 Oct 11;164(18):2024-30. doi: 10.1001/archinte.164.18.2024. PMID: 15477438.	WRONG INTERVENTION
109	Pazianas M, Abrahamsen B, Wang Y, Russell RG. Incidence of fractures of the femur, including subtrochanteric, up to 8 years since initiation of oral bisphosphonate therapy: a register-based cohort study using the US MarketScan claims databases. Osteoporos Int. 2012 Dec;23(12):2873-84. doi: 10.1007/s00198-012-1952-7. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22431012.	OUT OF SCOPE
110	Mullins CD, Ohsfeldt RL. Modeling the annual costs of postmenopausal prevention therapy: raloxifene, alendronate, or estrogen-progestin therapy. J Manag Care Pharm. 2003 Mar-Apr;9(2):150-8. doi: 10.18553/jmcp.2003.9.2.150. PMID: 14613344.	OUT OF SCOPE
111	Carpintero P, Gil-Garay E, Hernández-Vaquero D, Ferrer H, Munuera L. Interventions to improve inpatient osteoporosis management following first osteoporotic fracture: the PREVENT project. Arch Orthop Trauma Surg. 2009 Feb;129(2):245-50. doi: 10.1007/s00402-008-0809-1. Epub 2009 Jan 6. PMID: 19125257.	WRONG OUTCOME
112	Liu JM, Wai-Chee Kung A, Pheng CS, Zhu HM, Zhang ZL, Wu YY, Xu L, Meng XW, Huang ML, Chung LP, Hussain NH, Sufian SS, Chen JL. Efficacy and safety of 2 g/day of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. Bone. 2009 Sep;45(3):460-5. doi: 10.1016/j.bone.2009.05.014. Epub 2009 May 21. PMID: 19464401.	OUT OF SCOPE
113	Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, Agnusdei D, Iori N, Nuti R; ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. J Bone Miner Res. 2006 Oct;21(10):1565-70. doi: 10.1359/jbmr.060715. PMID: 16995811.	WRONG OUTCOME
114	Ryan PJ, Fogelman I. Clinical experience with etidronate in osteoporosis. Clin Rheumatol. 1994 Sep;13(3):455-8. doi: 10.1007/BF02242942. PMID: 7835009.	WRONG POPULATION
115	Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, Reginster JY, Recker RR, Hughes C, Lewiecki EM, Felsenberg D, Delmas PD, Kendler DL, Bolognese MA, Mairon N, Cooper C. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results	OUT OF SCOPE

	from the MOBILE study. J Bone Miner Res. 2005 Aug;20(8):1315-22. doi: 10.1359/JBMR.050313. Epub 2005 Mar 14. PMID: 16007327.	
116	Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH 3rd, Christiansen C, Skag A, Hoiseth A, Ettinger M, Mahoney P, Schimmer RC, Delmas PD. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. Bone. 2004 May;34(5):890-9. doi: 10.1016/j.bone.2004.01.008. PMID: 15121021.	OUT OF SCOPE
117	Abrahamsen B, Rubin KH, Eiken PA, Eastell R. Characteristics of patients who suffer major osteoporotic fractures despite adhering to alendronate treatment: a National Prescription registry study. Osteoporos Int. 2013 Jan;24(1):321-8. doi: 10.1007/s00198-012-2184-6. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23070480.	WRONG INTERVENTION
118	Venugopal Menon K, Al Harthy HHS, Al Habsi KSK, Al Ruzaiqi HAH. Are we treating osteoporotic fractures of the hip adequately? A Middle Eastern cohort study. Arch Osteoporos. 2018 Jan 24;13(1):6. doi: 10.1007/s11657-018-0417-9. PMID: 29368309.	WRONG INTERVENTION
119	Munson JC, Bynum JPW, Bell JE, McDonough C, Wang Q, Tosteson T, Tosteson ANA. Impact of prescription drugs on second fragility fractures among US Medicare patients. Osteoporos Int. 2018 Dec;29(12):2771-2779. doi: 10.1007/s00198-018-4697-0. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30232537; PMCID: PMC6277051.	WRONG INTERVENTION
200	Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG, Majumdar SR. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. Osteoporos Int. 2011 Mar;22(3):983-91. doi: 10.1007/s00198-010-1411-2. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21052642.	WRONG INTERVENTION
201	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. 2014 Apr;25(4):1345-55. doi: 10.1007/s00198-013-2610-4. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24445732.	OUTCOME
202	Landman JO, Hamdy NA, Pauwels EK, Papapoulos SE. Skeletal metabolism in patients with osteoporosis after discontinuation of long-term treatment with oral pamidronate. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Dec;80(12):3465-8. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530584. PMID: 8530584.	OUTCOME
203	Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov;96(11):3367-73. doi: 10.1210/jc.2011-0412. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21865359; PMCID: PMC3205892.	OUTCOME

Appendice C. Evidence synthesis Results

SELEZIONE DEGLI STUDI

Figure 1. Flow Chart of study selection



Appendix A

Il Quesito Clinico di interesse è volto a determinare le implicazioni cliniche della mancata continuità assistenziale farmacologica (non aderenza, discontinuità o trattamento intermittente) del paziente fratturato a cui è stata diagnosticata una condizione di fragilità ossea.

È stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL al 13 novembre 2020, da cui sono stati individuati 4165 records. La ricerca è stata ripetuta, allargando la stringa di ricerca, al 25 novembre 2020 da cui sono emersi ulteriori 5992 studi.

Sono state selezionate 15 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto: 6 studi randomizzati controllati (RCT) e 9 osservazionali. Di seguito le relative caratteristiche principali.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Follow-up
McAlister 2019	RCT	Arti superiori (radio distale e/o ulna, omero prossimale)	Alendronato o risedronato	1 anno	2 anni
Miller 1997	RCT	Vertebrale	Etidronato	4 anni	2 anni
Black 2006	RCT	Qualsiasi	Alendronato	10 anni	5 anni
Cosman 2014	RCT	Vertebrale	Zoledronato	6 anni	3 anni
Chesnut 2004	RCT	Vertebrale	Ibandronato	3 anni	3 anni
Clemmesen 1997	RCT	Qualsiasi	Risedronato	2 anni	3 anni

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Follow-up
Lin 2011	Osservazionale	Vertebrale, femore prossimale	Alendronato	2 anni e 6 mesi	4 anni
Soong 2013	Osservazionale	Vertebrale, femore prossimale	Alendronato	3 anni	3 anni
Keshishian 2017	Osservazionale	Femore, Bacino	Vari anti-fratturativi	2 anni	1 anno
Sheehy 2009	Osservazionale	Vertebrale	Bisfosfonati	1 anni	4 anni
Hsu 2020	Osservazionale	Femore prossimale	Vari anti-fratturativi	1 anno	3 anni
Chan 2016	Osservazionale	Frattura	Teriparatide	2 anni	2 anni
Yu 2019	Osservazionale	Femore prossimale	Vari anti-fratturativi	5 anni	3 anni
Chen 2017	Osservazionale	Vertebrale	Vari anti-fratturativi	10 anni	10 anni
Adams 2018	Osservazionale	Vertebrale, femore	Bisfosfonati	10 anni	4 anni

Gli studi individuati permettono di rispondere alle seguenti comparazioni:

i) ***Aderenza al trattamento anti-fratturativo vs non aderenza***
ii) ***Persistenza al trattamento anti-fratturativo vs non persistenza (o discontinuità)***
iii) ***Trattamento anti-fratturativo continuo vs intermittente (o ciclico)***

Di seguito lo studio degli outcomes per le comparazioni analizzate:

	ESPOSIZIONE		OUTCOME				
	Esposizione	**Comparatore**	**Rifrattura**	**Mortalità**	**Outcomes indiretti**	**Eventi avversi**	**Qualità**
Par. 1)	Aderenza	Non Aderenza	Par. 1.1	Par. 1.2	Par 1.3	-	Par. 1.4
Par. 2)	Persistenza	Discontinuità	Par. 2.1	Par. 2.2		Par. 2.3	-
Par. 3)	Trattamento Continuo	Trattamento Intermittente/Ciclico	Par. 3.1	-	-	Par. 3.4	-

Poiché i diversi autori hanno definito l'aderenza e la persistenza in modo eterogeneo, abbiamo adottato una metodologia che consiste nell'aggregare i risultati degli studi a condizione che la definizione dell'esposizione sia omogenea.

In particolare, per l'aderenza abbiamo identificato i seguenti scenari:

Primo scenario: sono stati considerati soggetti aderenti con MPR≥80% rispetto ai soggetti non aderenti con MPR<80% a qualsiasi farmaco anti-fratturativo (par. 1.1, par.1.2, par.1.3, par.1.4)

Secondo scenario: vengono definiti aderenti i soggetti coperti dal trattamento per un periodo superiore a 12 mesi, mentre vengono considerati non aderenti i soggetti con copertura più breve (par. 1.1).

Per la persistenza abbiamo identificato i seguenti scenari:

Primo scenario: soggetti persistenti (la cui persistenza è definita come tempo intercorso tra l'inizio della terapia e l'eventuale sospensione) e non persistenti ai farmaci anti-fratturativi (par. 2.1).

Secondo scenario: vengono definiti persistenti i soggetti coperti dal trattamento per un periodo superiore a 12 mesi, mentre vengono considerati non persistenti i soggetti con copertura più breve (par. 2.1, par. 2.2).

Terzo scenario: sono stati considerati soggetti randomizzati a trattamento anti-fratturativo o placebo, a seguito di un periodo di trattamento open-label ("extension trial") con lo stesso farmaco (par. 2.1, par. 2.3).

1. Aderenza

Nei seguenti studi l'aderenza è stata valutata considerando l'MPR (Medication Possession Ratio), cioè il numero di giorni coperti dal farmaco rispetto alla durata del periodo di osservazione. L'MPR assume valore massimo pari a 1, e per i seguenti studi si sono considerati aderenti i soggetti per cui l'MPR risultava superiore (o uguale) a 0.8, mentre si sono considerati non aderenti i soggetti con MPR inferiore.

È stato, inoltre, analizzato un secondo scenario, descritto dettagliatamente nella relativa sezione, per cui è stato possibile effettuare un confronto fra soggetti che hanno assunto il trattamento in modo continuativo o che lo hanno sospeso, valutando l'aderenza rispetto al tempo in cui il farmaco è stato assunto (+ o – di 12 mesi).

Nei forest plot gli studi saranno indicati come segue:

1) 2) 3) 4) rispettivamente per l'insorgenza dell'outcome ad un anno, due, tre o ≥4 anni; tipo di frattura al baseline; trattamento anti-fratturativo; * se lo studio è un RCT

1.1 Rifrattura

Primo scenario: il rischio di rifrattura nei soggetti aderenti (MPR≥80%) rispetto ai non aderenti (MPR<80%) a qualsiasi farmaco anti-fratturativo è stato valutato da 4 studi osservazionali (Lin 2011, Soong 2013, Keshishian 2017, Sheehv 2009).

Tabella 1. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti aderenti (MPR≥80%) rispetto ai non aderenti (MPR<80%).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di aderenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura
Lin 2011	Osservazionale	Vertebrale, femore prossimale	MPR	Alendronato	2 anni e 6 mesi	4 anni
Soong 2013	Osservazionale	Vertebrale, femore prossimale	MPR	Alendronato	3 anni	3 anni
Keshishian 2017	Osservazionale	Femore, Bacino	MPR	Vari anti-fratturativi	2 anni	1 anno
Sheehy 2009	Osservazionale	Vertebrale	MPR	Bisfosfonati	1 anni	4 anni

La **Figura 2** mostra una chiara riduzione del rischio di rifrattura vertebrale, non vertebrale e di qualsiasi rifrattura pari rispettivamente al 26%, 58% e 18%, nei soggetti aderenti rispetto ai non aderenti ai diversi farmaci anti-fratturativi. Tale riduzione è stata maggiormente evidenziata dagli studi con periodo di follow-up più lungo.

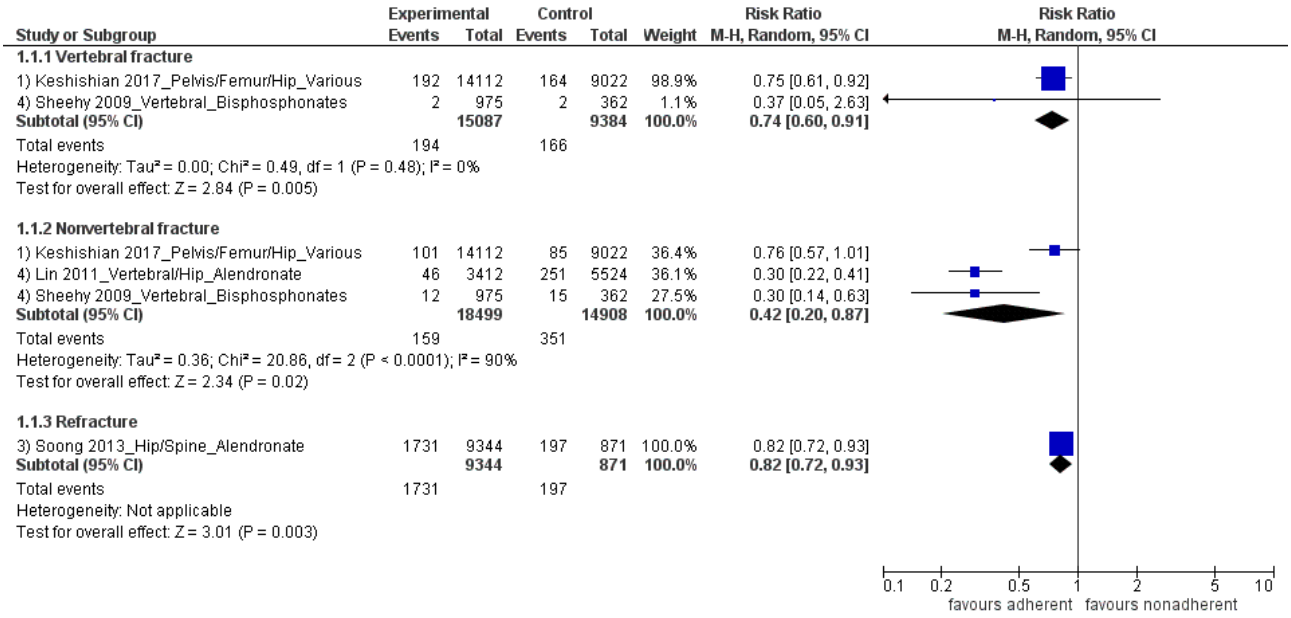


Figura 2. Rischio di rifrattura vertebrale, non vertebrale o di qualsiasi rifrattura, valutato tra soggetti aderenti (MPR≥80%) e non aderenti (MPR<80%).

Aggiustamenti. Lin 2011: frattura indice osteoporotica, genere, età. Soong 2013: comorbidità, farmaci concomitanti, genere, età Sheehy 2009: caratteristiche demografiche e cliniche.

Secondo scenario: nel seguente studio vengono definiti aderenti i soggetti coperti dal trattamento per un periodo superiore a 12 mesi, mentre vengono considerati non aderenti i soggetti con copertura più breve. Per questo motivo, i risultati dello studio sono riportati separatamente.

Tabella 2. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti aderenti (>12 mesi) rispetto ai non aderenti (≤12 mesi).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di aderenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura non vertebrale
Chan 2016	Osservazionale	Frattura	Numero di penne pre-allestite rispetto al periodo di osservazione*	Teriparatide	2 anni	2 anni

**1 penna ha copertura 1 mese, pertanto vengono definiti aderenti i soggetti con più di 12 penne nel periodo di trattamento*

La **Figura 3** mostra una riduzione del rischio di rifrattura non vertebrale del 19% nei soggetti aderenti (>12 mesi) rispetto ai soggetti non aderenti (≤12 mesi) al trattamento anti-fratturativo.

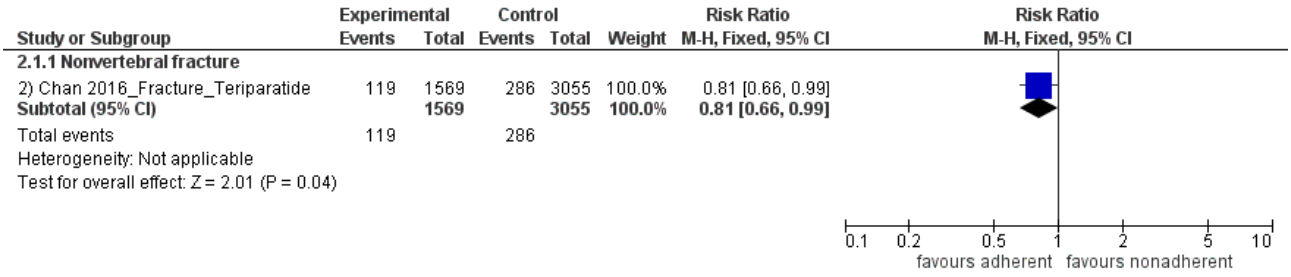


Figura 3. Rischio di rifrattura non vertebrale valutato tra soggetti aderenti (>12 mesi) rispetto ai non aderenti (≤12 mesi).

Aggiustamento per variabili demografiche al baseline (età, genere e precedenti fratture) e nei 12 mesi precedenti la prescrizione indice a teriparatide per farmaci anti-osteoporotici concomitanti e ad altri farmaci che possono influenzare la componente ossea e comorbidità.

1.2 Mortalità

Primo scenario: la mortalità nei soggetti aderenti (MPR≥80%) rispetto ai non aderenti (MPR<80%) a qualsiasi farmaco anti-fratturativo è stata valutata da 2 studi osservazionali (Yu 2019, Chen 2017).

Tabella 3. Dati sulla mortalità valutata nei soggetti aderenti (MPR≥80%) rispetto ai non aderenti (MPR<80%).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di aderenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della mortalità
Yu 2019	Osservazionale	Femore prossimale	MPR	Vari anti-fratturativi	5 anni	3 anni
Chen 2017	Osservazionale	Vertebrale	Compliance o persistenza*	Vari anti-fratturativi	10 anni	10 anni

**una bassa aderenza è stata definita anche come non compliance (MPR) o non persistenza (30 giorni consecutivi non coperti dal farmaco)*

La **Figura 4** mostra una riduzione significativa del rischio di mortalità pari al 53% nei soggetti aderenti (MPR≥80%) rispetto ai non aderenti (MPR<80%) ai farmaci anti-fratturativi.

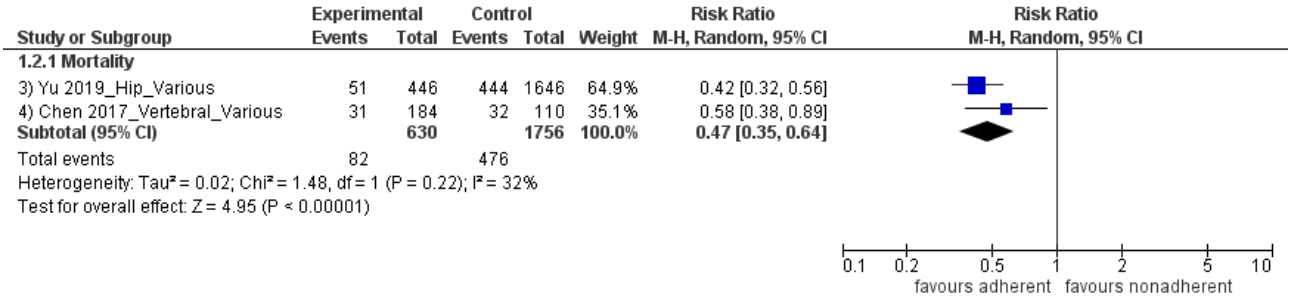


Figura 4. Mortalità valutata tra soggetti aderenti (MPR≥80%) e non aderenti (MPR<80%).

Aggiustamenti. Chen 2017: alcool, fumo, ipertensione, diabete, patologie cardiache, polmonari, epatiche e neurologiche.

1.3 Infezioni e Eventi indiretti

L’alta aderenza a farmaci anti-fratturativi sembra essere associata a un minor rischio di infezioni e di decessi correlati alle stesse, probabilmente grazie agli effetti del trattamento sul sistema immunitario (con la produzione di citochine pro e antinfiammatorie) (Chen 2017). Così, due studi osservazionali (Keshishian 2017, Chen 2017) valutano l’insorgenza di infezioni in seguito all’utilizzo di farmaci anti-fratturativi, secondo una elevata e bassa aderenza.

Difatti, l’alta compliance ai farmaci potrebbe avere un impatto favorevole sugli esiti del paziente, effetto definito come "healthy adherent effect" (Curtis 2011; Simpson 2006). Un miglior stato di salute dei pazienti è stato rilevato in pazienti in trattamento a lungo termine e con elevata aderenza alla terapia, mostrando un ridotto rischio di frattura, rispetto a coloro che interrompono il trattamento precocemente (Ström 2015). L'aderenza alla terapia farmacologica può essere indice di un comportamento sano (Silverman 2011) come una dieta corretta, un adeguato esercizio fisico, visite mediche regolari e una buona aderenza ai co-trattamenti, con conseguente riduzione delle comorbidità (Silverman 2011). Al contrario, i pazienti con scarsa aderenza potrebbero essere affetti da altre condizioni, come la depressione, che può influenzare l'aderenza ai trattamenti stessi (Simpson 2006). Pertanto, l'associazione tra la buona aderenza alla farmacoterapia dell'osteoporosi e la riduzione del rischio di frattura potrebbe essere in parte attribuita all’ “healthy adherent effect” (Cadarette 2011).

Cadarette SM, Solomon DH, Katz JN, Patrick AR, Brookhart MA. Adherence to osteoporosis drugs and fracture prevention: no evidence of healthy adherer bias in a frail cohort of seniors. Osteoporos Int. 2011 Mar;22(3):943-54. doi: 10.1007/s00198-010-1309-z. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20532481; PMCID: PMC3277855.

Curtis JR, Delzell E, Chen L, et al. The relationship between bisphosphonate adherence and fracture: is it the behavior or the medication? Results from the placebo arm of the fracture intervention trial. J Bone Miner Res. 2011;26(4):683-688. doi:10.1002/jbmr.274

Silverman SL, Gold DT. Healthy users, healthy adherers, and healthy behaviors? J Bone Miner Res. 2011 Apr;26(4):681-2. doi: 10.1002/jbmr.384. PMID: 21433070.

Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006;333(7557):15. doi:10.1136/bmj.38875.675486.55

Ström O, Landfeldt E, Garellick G. Residual effect after oral bisphosphonate treatment and healthy adherer effects--the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). Osteoporos Int. 2015 Jan;26(1):315-25. doi: 10.1007/s00198-014-2900-5. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25297890.

1.4 Qualità della vita

Primo scenario: la qualità della vita è stata valutata, nei soggetti aderenti (assunzione >80% della dose prescritta) e non aderenti (assunzione ≤80% della dose prescritta) a qualsiasi farmaco anti-fratturativo, da un solo studio randomizzato (McAlister 2019).

Tabella 4. Dati sulla qualità della vita valutata nei soggetti aderenti (>80% di pillole consumate) rispetto ai non aderenti (≤80% di pillole consumate).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di aderenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della qualità della vita
McAlister 2019	RCT	Arti superiori (radio distale e/o ulna, omero prossimale)	>80% di pillole consumate	Alendronato o risedronato	1 anno	1 anno e 2 anni

La **Figura 5** non mostra differenze significative relative all'Health related quality of life tra soggetti aderenti (>80% di pillole consumate) e non (≤80% di pillole consumate) ai farmaci anti-fratturativi, valutato ad un anno e a due anni.

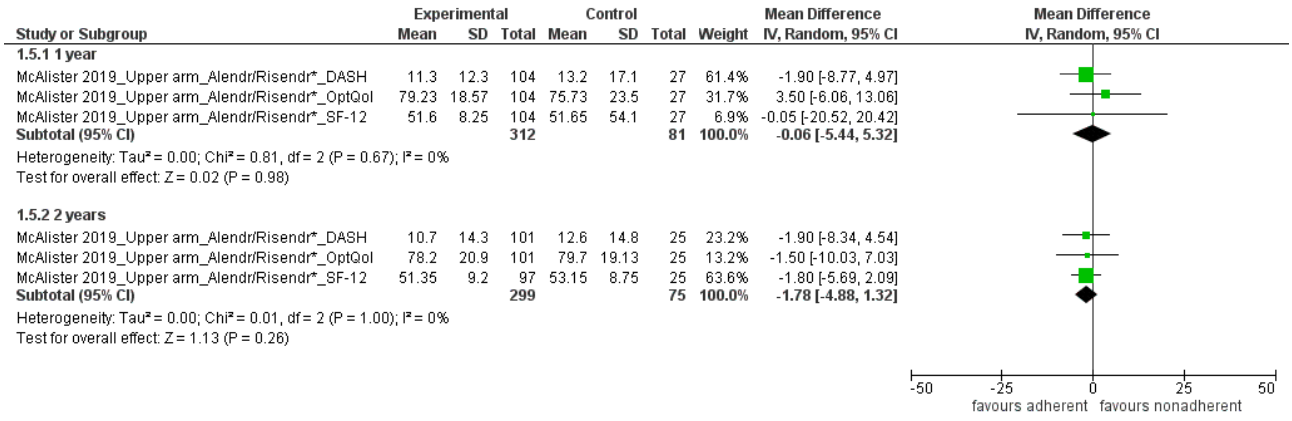


Figura 5. Health related quality of life scores valutati tra soggetti aderenti (>80% di pillole consumate) e non aderenti (≤80% di pillole consumate).

Abbreviazioni: Short Form Health Survey (SF-12), Osteoporosis-Targeted Quality of Life questionnaire (OptQoL), Disabilities of the Arm, Shoulder, and Head (DASH)

2. Persistenza

Nei seguenti studi è stata analizzata la persistenza, definita come tempo intercorso tra l'inizio della terapia e l'eventuale sospensione. La finestra temporale in cui è stata valutata la persistenza o l'eventuale discontinuità cambia a seconda dello studio ed è riportata nella tabella descrittiva.

Sono stati, inoltre, analizzati due scenari per cui è stato possibile effettuare un confronto fra soggetti che hanno assunto il trattamento in modo continuativo o che lo hanno sospeso, descritti dettagliatamente nelle relative sezioni. Il secondo, descritto dettagliatamente nella relativa sezione, per cui è stato possibile effettuare un confronto fra soggetti che hanno assunto il trattamento in modo continuativo o che lo hanno sospeso, valutando la persistenza rispetto al tempo in cui il farmaco è stato assunto (più o minore di 12 mesi). Il terzo valuta gli outcomes nei soggetti randomizzati a trattamento anti-fratturativo o placebo, a seguito di un periodo di trattamento open-label con lo stesso farmaco.

Nei forest plot gli studi saranno indicati come segue:

1) 2) 3) 4) rispettivamente per l'insorgenza dell'outcome ad un anno, due, tre o ≥4 anni; tipo di frattura al baseline; trattamento anti-fratturativo; * se lo studio è un RCT

2.1 Rifrattura

Primo scenario: il rischio di rifrattura nei soggetti persistenti a qualsiasi farmaco anti-fratturativo rispetto ai soggetti discontinuanti è stata valutata da un solo studio osservazionale (Soong 2013).

Tabella 5. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti persistenti (gap 30 giorni) rispetto ai discontinuanti.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di persistenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura
Soong 2013	Osservazionale	Vertebrale, femore prossimale	Persistenza*	Alendronato	3 anni	3 anni

**gap 30 giorni*

La **Figura 6** mostra una chiara riduzione del rischio di rifrattura del 15% nei soggetti persistenti (gap 30 giorni) rispetto ai discontinuanti al farmaco anti-fratturativo.

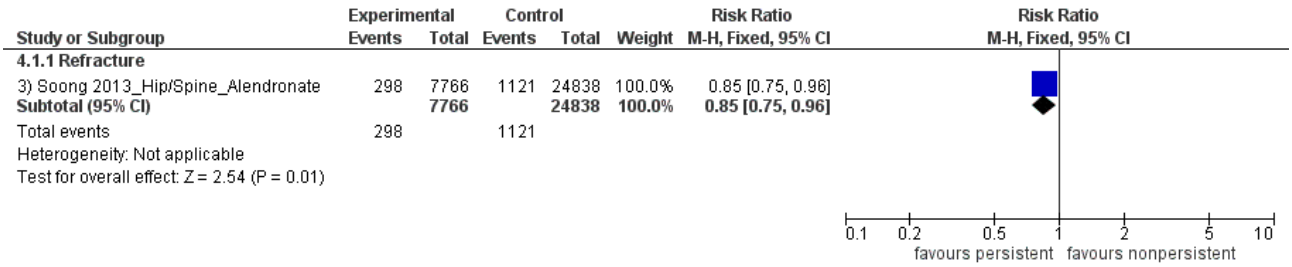


Figura 6. Rischio di rifrattura vertebrale valutato tra soggetti persistenti (gap 30 giorni) e discontinuanti.

Aggiustamento per comorbidità, farmaci concomitanti, età e genere.

Secondo scenario: i seguenti studi vengono analizzati separatamente rispetto agli studi precedenti in quanto vengono definiti persistenti i soggetti coperti dal trattamento per un periodo superiore ai 12 mesi mentre vengono considerati non persistenti gli individui con copertura più breve.

Tabella 6. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti persistenti (>12 mesi) rispetto ai non persistenti (<12 mesi).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di persistenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura non vertebrale
Chan 2016	Osservazionale	Frattura	Numero di penne pre-allestite rispetto al periodo di osservazione*	Teriparatide	2 anni	2 anni
Adams 2018	Osservazionale	Vertebrale, femore	Assunzione del trattamento in modo continuo o con sospensione**	Bisfosfonati	10 anni	4 anni
Hsu 2020	Osservazionale	Femore prossimale	Assunzione del trattamento in modo continuo o con sospensione***	Vari anti-fratturativi	1 anno	3 anni

**1 penna ha copertura 1 mese, pertanto vengono definiti aderenti i soggetti con più di 12 penne nel periodo di trattamento*
*** vengono considerati discontinuanti i soggetti con <50% di aderenza (MPR) o nessun utilizzo del farmaco per <12 mesi.*
**** vengono considerati discontinuanti i soggetti che in un gap di 60 giorni non hanno nessuna nuova prescrizione del farmaco*

Dalla **Figura 7** non emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura vertebrale, non vertebrale o di qualsiasi rifrattura nei soggetti persistenti (≥12 mesi) rispetto ai non persistenti (<12 mesi) ai farmaci anti-fratturativi.

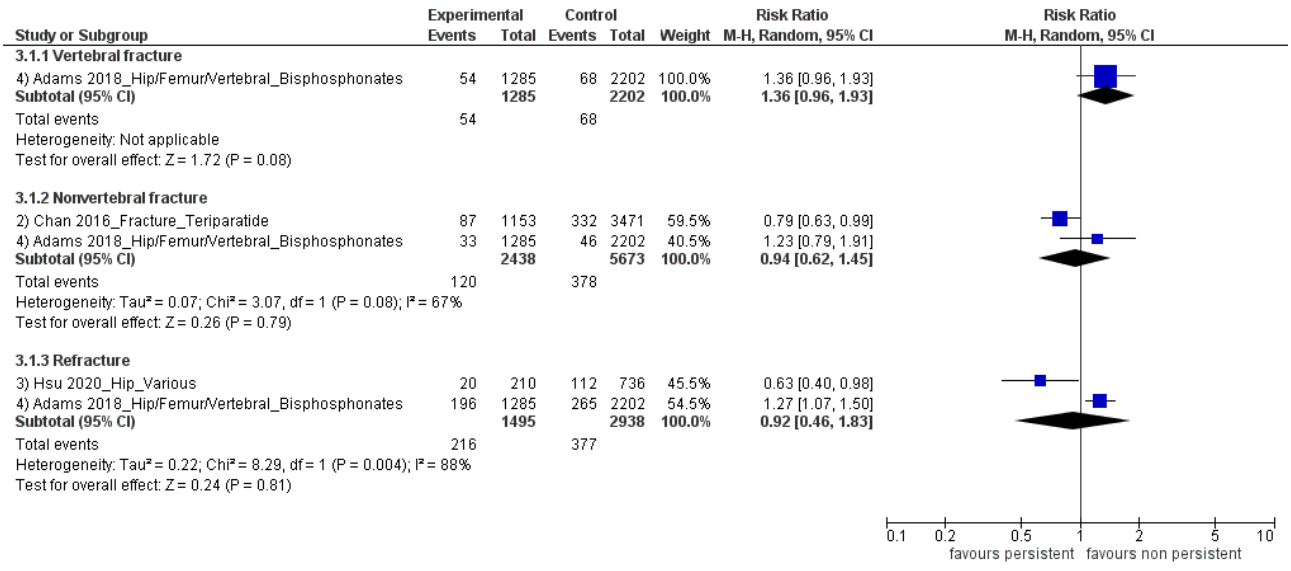


Figura 7. Rischio di rifrattura valutato tra soggetti persistenti (≥12 mesi) e non persistenti (< 12 mesi).

Aggiustamenti. Chan 2016: variabili demografiche al baseline (età, genere e precedenti fratture) e nei 12 mesi precedenti la prescrizione indice a teriparatide per farmaci anti-osteoporotici concomitanti e ad altri farmaci che possono influenzare la componente ossea e comorbidità. Adams 2018: anno di reclutamento, sito di reclutamento, storia di precedenti fratture, probabilità di frattura a 10 anni (FRAXTM score), rischio di caduta al baseline (score FRAT modificato), comorbidità al baseline (Quan-Charlson score), precedente o concomitante esposizione a inibitori della pompa protonica, antagonisti dei recettori istaminici H2, statine, estrogeni e tiazolidinedione. Hsu 2020:età, genere, regione geografica, livello ospedaliero e score di Charlson.

Terzo scenario: nello studio di Miller 1997, in cui vengono mostrati i risultati di un "extension trial", i soggetti randomizzati in una prima fase dello studio (1°-3° anno) a trattamento anti-fratturativo intermittente o placebo, e trattati con farmaco anti-fratturativo in open-label per i seguenti due anni (4° e 5° anno), vengono nuovamente randomizzati nella seconda fase dello studio (6°-7° anno) allo stesso trattamento anti-fratturativo intermittente o placebo.

Nello studio di Black 2006, in cui vengono mostrati i risultati di un "extension trial", i soggetti sono randomizzati in una prima fase dello studio (5 anni) a trattamento anti-fratturativo o placebo. I soggetti che nella prima fase dello studio sono stati randomizzati al trattamento anti-fratturativo, nella seconda fase dello studio (5 anni) vengono nuovamente randomizzati allo stesso trattamento anti-fratturativo o placebo.

Nello studio di Cosman 2014, in cui vengono mostrati i risultati di un "extension trial", i soggetti sono randomizzati in una prima fase dello studio (3 anni) a trattamento anti-fratturativo o placebo. I soggetti che nella prima fase dello studio sono stati randomizzati al trattamento anti-fratturativo, nella seconda fase dello studio (3 anni) vengono nuovamente randomizzati allo stesso trattamento anti-fratturativo o placebo.

Poiché si tratta di una situazione particolare, in cui si considerano discontinuanti i pazienti che nella seconda fase dello studio assumono placebo, si sono tenuti i risultati separati da quelli precedenti.

Tabella 7. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti in trattamento continuo rispetto ai discontinuanti.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura
Black 2006	RCT	Qualsiasi	Alendronato	Continuo: 10 anni trt Discontinuo: 5 anni trt + 5 anni placebo	5 anni
Miller 1997	RCT	Vertebrale	Etidronato	Continuo: 4 anni trt Discontinuo: 2 anni trt + 2 anni placebo	2 anni
Cosman 2014	RCT	Vertebrale	Zoledronato	Continuo: 6 anni trt Discontinuo: 3 anni trt + 3 anni placebo	3 anni

La **Figura 8** mostra una riduzione significativa del rischio di rifrattura non vertebrale pari al 63% mentre non si rileva alcun beneficio rispetto al rischio di rifrattura vertebrale o qualsiasi rifrattura, nei soggetti in trattamento anti-fratturativo continuo vs discontinuante.

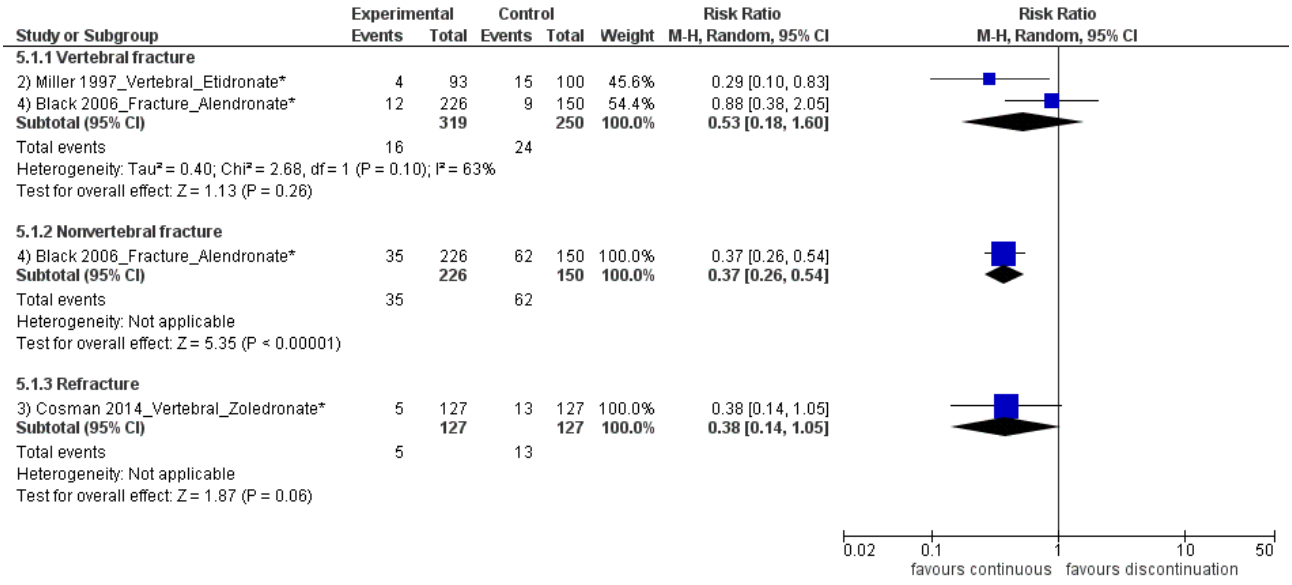


Figura 8. Rischio di rifrattura valutato tra soggetti in trattamento continuo vs discontinuanti.

2.2 Mortalità

Secondo scenario: la mortalità nei soggetti persistenti (≥ 12 mesi) rispetto ai non persistenti (< 12 mesi) è stata valutata da un solo studio osservazionale (Hsu 2020).

Tabella 8. Dati sulla mortalità valutata nei soggetti persistenti (≥ 12 mesi) rispetto ai non persistenti (< 12 mesi).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di aderenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della mortalità
Hsu 2020	Osservazionale	Femore prossimale	Assunzione del trattamento in modo continuo o con sospensione*	Vari anti-fratturativi	1 anno	3 anni

** vengono considerati discontinuanti i soggetti che in un gap di 60 giorni non hanno nessuna nuova prescrizione del farmaco*

La **Figura 9** non mostra una riduzione significativa del rischio di mortalità nei soggetti persistenti (≥12 mesi) rispetto ai non persistenti (<12 mesi) ai farmaci anti-fratturativi.

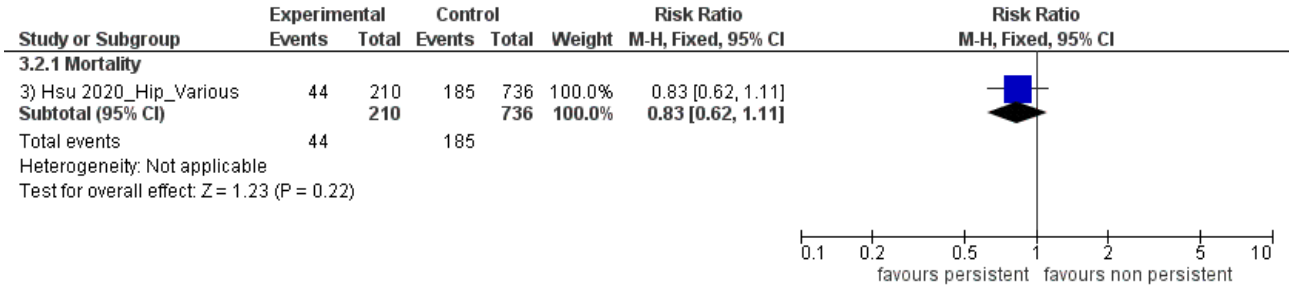


Figura 9. Mortalità valutata tra soggetti persistenti (≥12 mesi) e non persistenti (< 12 mesi).

Aggiustamento per età, genere, regione geografica, livello ospedaliero e score di Charlson.

2.3 Eventi avversi

Terzo scenario: il seguente studio, in cui vengono mostrati i risultati di un "extension trial", i soggetti randomizzati in una prima fase dello studio (1°-3° anno) a trattamento anti-fratturativo intermittente o placebo, e trattati con farmaco anti-fratturativo in open-label per i seguenti due anni (4° e 5° anno), vengono nuovamente randomizzati nella seconda fase dello studio (6°-7° anno) allo stesso trattamento anti-fratturativo intermittente o placebo. Poiché si tratta di una situazione particolare, in cui si considerano discontinuanti i pazienti che nella seconda fase dello studio assumono placebo, si sono tenuti i risultati separati da quelli precedenti.

Tabella 9. Dati sul rischio di eventi avversi valutati nei soggetti in trattamento continuo rispetto ai discontinuanti.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione degli eventi avversi
Miller 1997	RCT	Vertebrale	Etidronato	Continuo: 4 anni trt Discontinuo: 2 anni trt + 2 anni placebo	2 anni

La **Figura 10** non mostra una chiara riduzione del rischio di eventi avversi (dolore addominale, diarrea, nausea) relati al trattamento nei soggetti in trattamento anti-fratturativo continuo vs discontinuante.

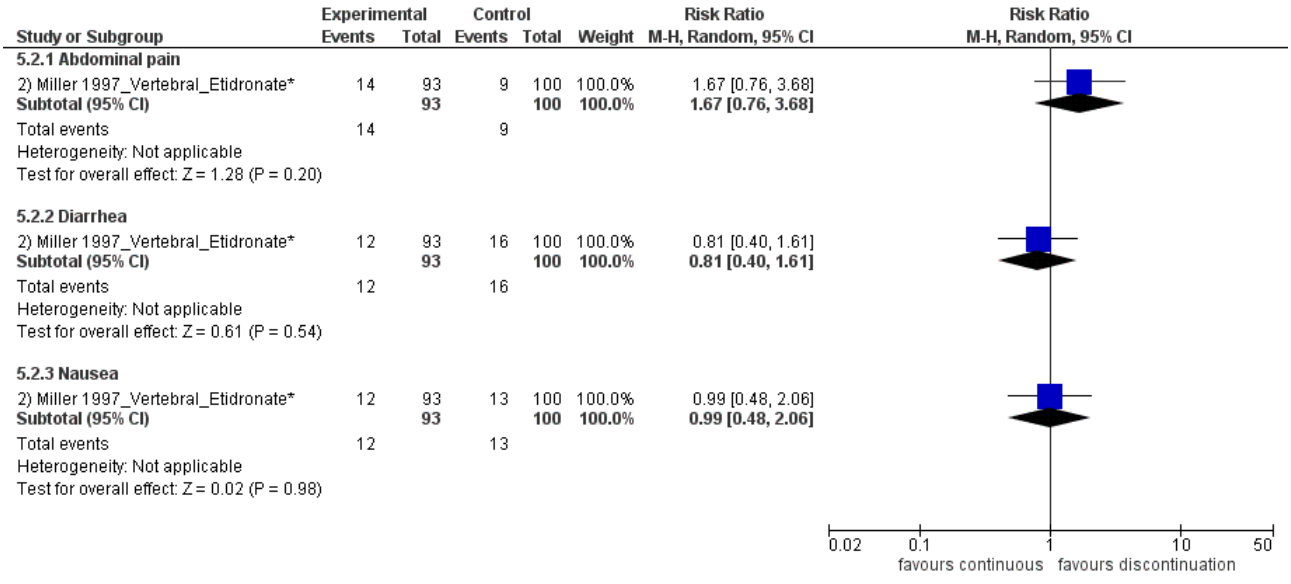


Figura 10. Eventi avversi valutati nei soggetti in trattamento continuo vs discontinuanti.

3. Continuo vs ciclico o intermittente

Nei seguenti studi gli outcomes sono stati confrontati pazienti a cui il trattamento è stato prescritto con dose giornaliera rispetto a pazienti a cui il trattamento è stato prescritto in modo intermittente o ciclico. La finestra temporale di intermittenza cambia a seconda dello studio ed è riportata nella tabella descrittiva.

Nei forest plot gli studi saranno indicati come segue:

1) 2) 3) 4) rispettivamente per l'insorgenza dell'outcome ad un anno, due, tre o ≥4 anni; tipo di frattura al baseline; trattamento anti-fratturativo; * se lo studio è un RCT

3.1 Rifrattura

Il rischio di rifrattura nei soggetti in trattamento con farmaco anti-fratturativo continuo vs ciclico o intermittente è stato valutato da due studi randomizzati (Chesnut 2004, Clemmesen 1997).

Tabella 10. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti in trattamento continuo rispetto ciclico o intermittente.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura
Chesnut 2004	RCT	Vertebrale	Intermittente vs giornaliero	Ibandronato	3 anni	3 anni
Clemmesen 1997	RCT	Qualsiasi	Ciclico vs continuo	Risedronato	2 anni	3 anni

La **Figura 11** non mostra una chiara riduzione del rischio di rifrattura (vertebrale, non vertebrale, o qualsiasi rifrattura) nei soggetti in trattamento anti-fratturativo continuo vs intermittente o ciclico.

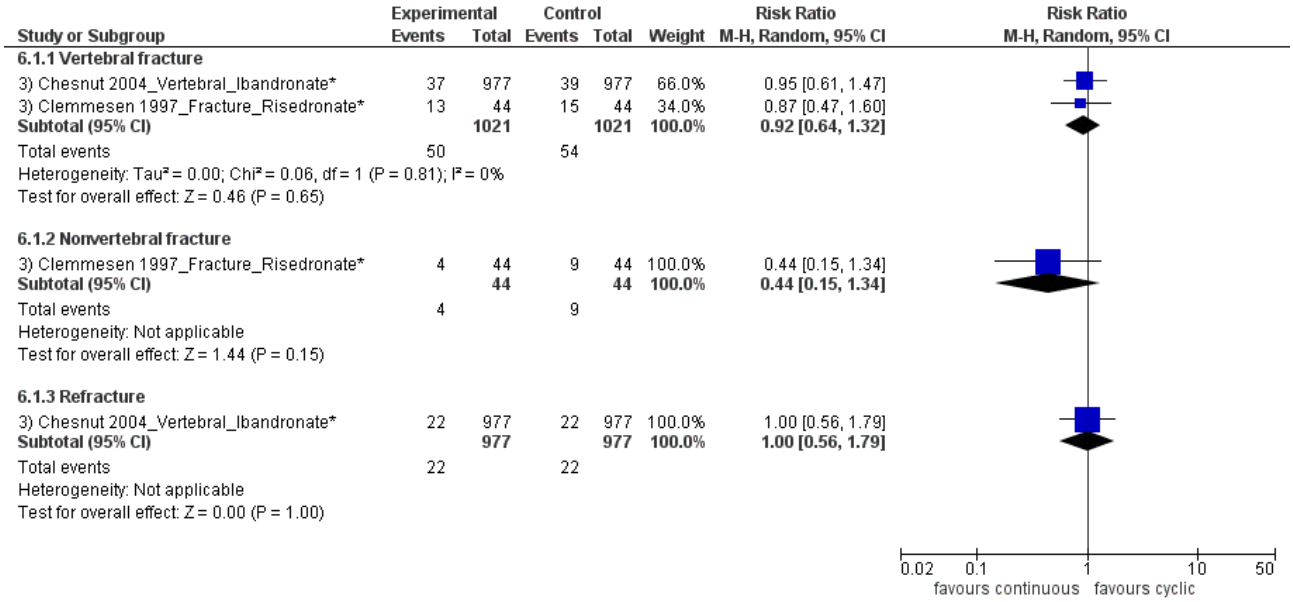


Figura 11. Rischio di rifrattura valutato nei soggetti in trattamento continuo vs ciclico o intermittente.

3.2 Eventi avversi

Gli eventi avversi nei soggetti in trattamento con farmaco anti-fratturativo continuo vs ciclico o intermittente sono stati valutati da due studi randomizzati (Chesnut 2004, Clemmesen 1997).

Tabella 11. Dati sul rischio di eventi avversi valutato nei soggetti in trattamento continuo rispetto ciclico o intermittente.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione degli eventi avversi
Chesnut 2004	RCT	Vertebrale	Intermittente vs giornaliero	Ibandronato	3 anni	3 anni
Clemmesen 1997	RCT	Qualsiasi	Ciclico vs continuo	Risedronato	2 anni	3 anni

La **Figura 12** non mostra una chiara riduzione del rischio di eventi avversi (disturbi del tratto gastrointestinale superiore o esofagei quali ulcera esofagea, stenosi esofagea ed esofagite) nei soggetti in trattamento anti-fratturativo continuo vs intermittente o ciclico.

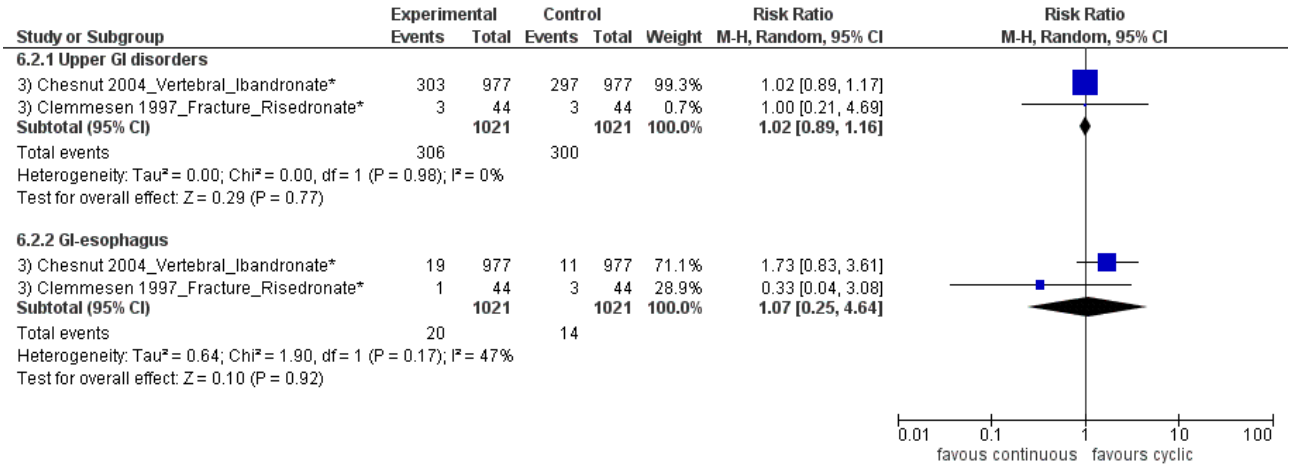


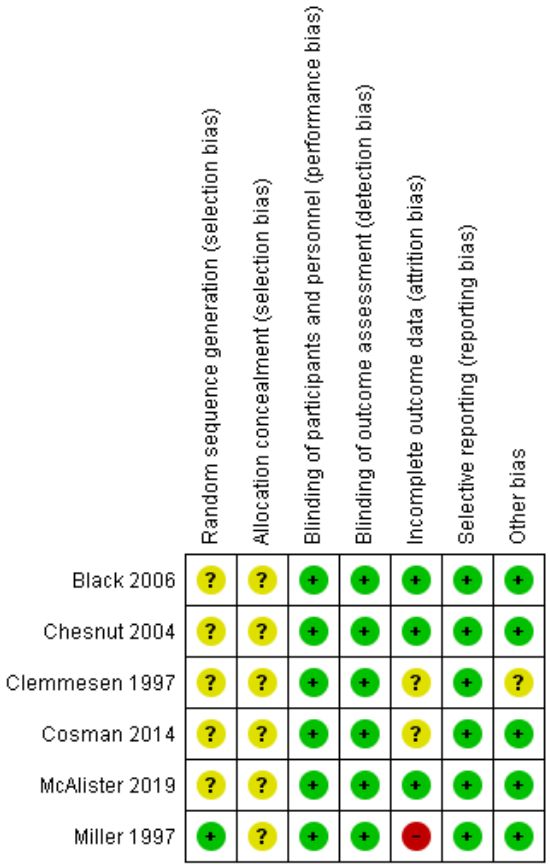
Figura 12. Rischio di eventi avversi valutato nei soggetti in trattamento continuo vs ciclico (o intermittente).

Appendice D. Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

STUDI OSSERVAZIONALI:

	Selection				Comparability	Outcome			
Cohort study	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow-up of cohorts	tot
Lin 2011	*	*	*		*	*	*	*	7
Soong 2013	*	*	*		*	*	*	*	7
Keshishian 2017	*	*	*		*	*	*	*	7
Sheehy 2009	*	*	*			*	*	*	6
Hsu 2020	*	*	*			*	*	*	6
Chan 2016	*	*	*		*	*	*	*	7
Yu 2019	*	*	*			*	*	*	6
Chen 2017	*	*				*	*	*	5
Adams 2018	*	*	*		*	*	*	*	7

STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI:



McAlister 2019

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR	The authors conducted a patient-level randomized trial comparing an educational intervention arm (active control) to a case manager (study arm). They chose to use an active control group (the educational intervention arm) as they felt it unethical to randomize patients to usual care since we had previously demonstrated that a multifaceted patient and physician educational intervention improved treatment relative to usual care.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR	The authors conducted a patient-level randomized trial comparing an educational intervention arm (active control) to a case manager (study arm). They chose to use an active control group (the educational intervention arm) as they felt it unethical to randomize patients to usual care since we had previously demonstrated that a multifaceted patient and physician educational intervention improved treatment relative to usual care.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Investigators were blinded to both allocation status and outcomes.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Study personnel collected outcomes without knowledge of allocation status, and investigators were blinded to both allocation status and outcomes.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	At 6 months after fracture, only 11 (3%; 7 in the active control group and 4 in the case manager) were lost to follow-up or had died.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	This study received ethics approval from the University of Alberta (PRO00018520) and was registered at ClinicalTrials.gov (NCT01401556). All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This trial received funding from Alberta Innovates through a Partnership in Research and Innovation in the Healthcare System (PRIHS) grant. The funders take no responsibility for the conduct, results or opinions expressed in this manuscript. Similarity at baseline. Both groups were similar at baseline.

Miller 1997

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	In the second double-blind phase of the study (years 6 and 7), patients were randomized to receive intermittent cyclical therapy (ICT) with either etidronate (400 mg/day) or placebo for 14 days, followed by 76 days of elemental calcium (500 mg/day) for 8 cycles over a period of 2 years. To ensure that equal numbers of patients who received etidronate or placebo (ie, calcium only) in the original (1986) study were randomized to etidronate or calcium only in the present study, patients were stratified prior to randomization based on their treatment in the original study. Watts 1990*: The patients were randomly assigned by computer to treatment groups in blocks of four.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR	To ensure that equal numbers of patients who received etidronate or placebo (ie, calcium only) in the original (1986) study were randomized to etidronate or calcium only in the present study, patients were stratified prior to randomization based on their treatment in the original study.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Since outcomes are objective they cannot be influenced the effect.
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	Two of the patients randomized to etidronate and 2 randomized to calcium control had received only open-label calcium in the third year of study after having received etidronate in the previous 2 years. Because of this 1-year interruption in etidronate therapy, data for these 4 patients were excluded from the efficacy analyses but were included for all safety analyses. Of the 193 patients who enrolled, 166 (86%) completed the study. Of the 27 patients who withdrew early during this phase of the study, 17 (63%) were receiving etidronate; of these, 4 voluntarily withdrew, 4 were uncooperative or violated the protocol, and 9 withdrew because of adverse experiences or intercurrent illness. Ten (37%) of the patients who withdrew early were from the calcium control group; of these, 2 voluntarily withdrew, 1 violated the protocol, 6 withdrew because of adverse experiences or intercurrent illness, and 1 patient died of ovarian cancer during the study.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All participants gave written, informed consent at entry into the original (first) study and again at 2, 3, and 5 years following enrollment. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.

Other bias	LOW RISK	Funding. This work was sponsored by a grant from Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc. All medications were supplied by Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio Similarity at baseline. The demographic characteristics of the groups were comparable at baseline (beginning of year 6).

* Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC 3rd, Yanover MJ, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1990 Jul 12;323(2):73-9. doi: 10.1056/NEJM199007123230201. PMID: 2113611.

Black 2006

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR	At FLEX baseline, participants were randomly allocated (using a permuted block design, stratified by study stratum and center) to receive alendronate, 10 mg/d (30%), alendronate, 5 mg/d (30%), or placebo (40%) for 5 years. Each participant was also offered a daily supplement containing 500 mg of calcium and 250 U of vitamin D. Two randomization strata were defined: the higher-risk stratum included women with 1 or more morphometric vertebral deformities at the end of FIT or with a clinical fracture during FIT; all other women were randomized to the low-risk stratum.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR	At FLEX baseline, participants were randomly allocated (using a permuted block design, stratified by study stratum and center) to receive alendronate, 10 mg/d (30%), alendronate, 5 mg/d (30%), or placebo (40%) for 5 years. Each participant was also offered a daily supplement containing 500 mg of calcium and 250 U of vitamin D. Two randomization strata were defined: the higher-risk stratum included women with 1 or more morphometric vertebral deformities at the end of FIT or with a clinical fracture during FIT; all other women were randomized to the low-risk stratum.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Participants and all study staff and investigators, except a senior statistician, remained blinded to treatment allocation and BMD follow-up values throughout the study. The senior statistician created unblinded reports that were reviewed periodically by a data monitoring committee. The 3-year interim analysis was performed without unblinding of investigators to individual assignments.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Participants and all study staff and investigators, except a senior statistician, remained blinded to treatment allocation and BMD follow-up values throughout the study. The senior statistician created unblinded reports that were reviewed periodically by a data monitoring committee. The 3-year interim analysis was performed without unblinding of investigators to individual assignments.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Modified intention-to-treat analysis, using all available data from all participants assigned to treatment who had at least 1 follow-up measure, regardless of study medication adherence, was used for analysis of BMD. If at least 1 postrandomization value was available, we carried forward values for later missing values. In addition, we performed sensitivity analyses without carrying forward BMD values or excluding women who discontinued study drug or used other bone-active medications. The analysis of biochemical markers was based on a subgroup of women with high adherence and is therefore de facto a per-protocol analysis. As prespecified, data from both alendronate dosage groups were pooled for primary analyses; secondary analyses for BMD and biochemical markers were performed without pooling. Any significant differences between doses are noted herein.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All women provided written informed consent, and the protocol was approved by the appropriate institutional review boards.

		clinicaltrials.gov Identifier: NCT 00398931 All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. The study was supported by contracts with Merck & Co and was designed jointly by the non-Merck investigators and Merck employees. Study drug was manufactured and packaged by Merck. Similarity at baseline. There were no significant differences between treatment groups.

Cosman 2014

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR	In the Core trial, 7736 postmenopausal women with osteoporosis were randomized to receive placebo or ZOL for 3 years. A subset of centers from the Core trial was invited to participate in the extension study. To be enrolled in the extension study, women were required to have received 3 annual ZOL infusions and to have had a hip BMD measurement at the end of the Core study. One thousand two hundred thirty three women entered the extension trial and were randomized to receive 3 additional annual ZOL infusions or 3 annual placebo infusions.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Investigators and patients remained blinded to treatment assignment.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Investigators and patients remained blinded to treatment assignment.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR	Not reported
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	Local Independent Ethics Committees or Institutional Review Boards for each participating study center approved the protocol. The study was conducted in compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (2008) and local applicable laws and regulations.* All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This work was supported by Novartis Pharmaceutical Corporation. Study design, data analysis and interpretation, and preparation of the manuscript were all performed independently of Novartis. Similarity at baseline. At the extension study baseline, characteristics of the discontinuation and continuation groups were well balanced.

* from Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [published correction appears in J Bone Miner Res. 2012 Dec;27(12):2612]. J Bone Miner Res. 2012;27(2):243-254. doi:10.1002/jbmr.1494

Chesnut 2004

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR	The method of block randomization was used in this 3-year multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group antifracture study. Patients were randomized in blocks of six to treatment with either continuous oral ibandronate (2.5 mg daily), intermittent oral ibandronate at a similar total dose (20 mg every other day for 12 doses every 3 months), or placebo.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Double-blind
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Of the 2946 patients randomized to therapy, 1938 completed treatment. The number of completers was slightly higher in the ibandronate groups than in the placebo group. For those patients that did not complete the study, the mean duration time was 2.42, 2.48, and 2.46 years for those receiving placebo, daily ibandronate, and intermittent ibandronate, respectively. The ITT and safety populations comprised a total of 2929 patients, whereas 2125 patients were evaluable for the per-protocol analyses.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The Institutional Review Boards of the participating centers approved the study, and all patients provided written informed consent. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Funding. This trial was sponsored by F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland. Similarity at baseline. Baseline values and demographic characteristics were well balanced between treatment groups.

Clemmesen 1997

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR	A total of 132 women met the inclusion criteria and were randomly allocated to either: (1) 2.5 mg daily (continuous) risedronate, (2) 2.5 mg cyclic risedronate (2.5 mg daily risedronate for 2 weeks followed by 10 weeks on placebo), or (3) placebo
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR	Not reported
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Double-masked
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Double-masked
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR	Not reported
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The study was approved by the Regional Research Ethics Committee and carried out in accordance with the Helsinki Declaration II. All outcomes mentioned in the Methods section were analyzed and reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR	Funding. Not reported Similarity at baseline. No significant differences among the groups

Appendice E. Summary of findings

4. Aderenza

Primo scenario

5. Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adherent	Non adherent	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Refracture												
4	observational studies	not serious	serious [b]	not serious	not serious	none	714/25163 (2.8%)	2084/42930 (4.9%)	**RR 0.56** (0.39 to 0.80)	**12 fewer per 1.000** (from 17 fewer to 6 fewer)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Mortality												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	82/630 (13.0%)	476/1756 (27.1%)	**RR 0.47** (0.35 to 0.64)	**144 fewer per 1.000** (from 176 fewer to 98 fewer)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL
Quality of life												
1	randomised trial	not serious	not serious	not serious	serious [a]	none	1 year: 104 2 years: 101	1 year: 27 2 years: 25	-	1 year: MD 0.06 lower (5.44 lower to 5.32 higher) 2 years: MD 1.78 lower (4.88 lower to 1.32 higher)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favour to the experimental group

b. I2>75%

Secondo scenario

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adherent >12 months	Adherent < 12 months	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Nonvertebral fracture												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	119/1569 (7.6%)	286/3055 (9.4%)	**RR 0.81** (0.66 to 0.99)	**18 fewer per 1.000** (from 32 fewer to 1 fewer)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favour to the experimental group

2. Persistenza

Primo scenario

3. Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Persistent	Non persistent	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Refracture												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	298/7766 (3.8%)	1121/24838 (4.5%)	**RR 0.85** (0.75 to 0.96)	**7 fewer per 1.000** (from 11 fewer to 2 fewer)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favour to the experimental group

Secondo scenario

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Persistent > 12 months	Persistent < 12 months	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Refracture												
3	observational studies	not serious	serious [a]	not serious	serious [b]	none	390/5218 (7.5%)	823/10813 (7.6%)	**RR 1.02** (0.77 to 1.36)	**2 more per 1.000** (from 18 fewer to 27 more)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Mortality												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious [b]	none	44/210 (21.0%)	185/736 (25.1%)	**RR 0.83** (0.62 to 1.11)	**43 fewer per 1.000** (from 96 fewer to 28 more)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. I2>75%

b. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favour to the experimental group

Terzo scenario

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Continuous	Discontinuation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Refracture												
3	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	not serious	none	56/672 (8.3%)	99/527 (18.8%)	**RR 0.43** (0.28 to 0.64)	**107 fewer per 1.000** (from 135 fewer to 68 fewer)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	CRITICAL
Adverse events												
1	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	38/279 (13.6%)	38/300 (12.7%)	**RR 1.07** (0.70 to 1.63)	**9 more per 1.000** (from 38 fewer to 80 more)	⨁⨁◯◯ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. High risk of bias for incomplete outcome data (Miller 1997)

b. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favour to the experimental group

6. Continuo vs ciclico o intermittente

7. Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	cyclic	continuous	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Refracture												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious [a]	none	76/2042 (3.7%)	85/2042 (4.2%)	**RR 0.89** (0.66 to 1.20)	**5 fewer per 1.000** (from 14 fewer to 8 more)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	CRITICAL
GI disorders												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious [a]	none	326/2042 (16.0%)	314/2042 (15.4%)	**RR 1.03** (0.91 to 1.18)	**5 more per 1.000** (from 14 fewer to 28 more)	⨁⨁⨁◯ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favour to the experimental group

Appendice F. Lista degli studi inclusi.

Dalla search:

1. Soong YK, Tsai KS, Huang HY, Yang RS, Chen JF, Wu PC, Huang KE. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. Osteoporos Int. 2013 Feb;24(2):511-21. doi: 10.1007/s00198-012-1984-z. Epub 2012 May 16. PMID: 22588182.
2. Yu SF, Cheng JS, Chen YC, Chen JF, Hsu CY, Lai HM, Ko CH, Chiu WC, Su YJ, Cheng TT. Adherence to anti-osteoporosis medication associated with lower mortality following hip fracture in older adults: a nationwide propensity score-matched cohort study. BMC Geriatr. 2019 Oct 28;19(1):290. doi: 10.1186/s12877-019-1278-9. PMID: 31660863; PMCID: PMC6819351.
3. Chen YC, Lin WC. Poor 1st-year adherence to anti-osteoporotic therapy increases the risk of mortality in patients with magnetic resonance imaging-proven acute osteoporotic vertebral fractures. Patient Prefer Adherence. 2017 Apr 27;11:839-843. doi: 10.2147/PPA.S131564. PMID: 28490865; PMCID: PMC5414717.
4. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004 Aug;19(8):1241-9. doi: 10.1359/JBMR.040325. Epub 2004 Mar 29. PMID: 15231010.
5. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, Boonen S, Palermo L, Reid IR, Cummings SR, Black DM. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):4546-54. doi: 10.1210/jc.2014-1971. PMID: 25215556.
6. Chan DC, Chang CH, Lim LC, Brnabic AJM, Tsauo JY, Burge R, Hsiao FY, Jin L, Gürbüz S, Yang RS. Association between teriparatide treatment persistence and adherence, and fracture incidence in Taiwan: analysis using the National Health Insurance Research Database. Osteoporos Int. 2016 Sep;27(9):2855-2865. doi: 10.1007/s00198-016-3611-x. Epub 2016 May 12. PMID: 27172935; PMCID: PMC4981624.
7. Lin TC, Yang CY, Yang YH, Lin SJ. Alendronate adherence and its impact on hip-fracture risk in patients with established osteoporosis in Taiwan. Clin Pharmacol Ther. 2011 Jul;90(1):109-16. doi: 10.1038/clpt.2011.62. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21525868.
8. Keshishian A, Boytsov N, Burge R, Krohn K, Lombard L, Zhang X, Xie L, Baser O. Examining the Effect of Medication Adherence on Risk of Subsequent Fracture Among Women with a Fragility Fracture in the U.S. Medicare Population. J Manag Care Spec Pharm. 2017 Nov;23(11):1178-1190. doi: 10.18553/jmcp.2017.17054. Epub 2017 Aug 22. PMID: 29083977.
9. Hsu CL, Chen HM, Chen HJ, Chou MY, Wang YC, Hsu YH, Liang CK, Chu CS. A national study on long-term osteoporosis therapy and risk of recurrent fractures in patients with hip fracture. Arch Gerontol Geriatr. 2020 May-Jun;88:104021. doi: 10.1016/j.archger.2020.104021. Epub 2020 Feb 1. PMID: 32058125.
10. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 1997;7(5):488-95. doi: 10.1007/pl00004152. PMID: 9425508.
11. McAlister FA, Ye C, Beaupre LA, Rowe BH, Johnson JA, Bellerose D, Hassan I, Majumdar SR. Adherence to osteoporosis therapy after an upper extremity fracture: a pre-specified substudy of the C-STOP randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):127-134. doi: 10.1007/s00198-018-4702-7. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30232538.

Dalle review:

Diab, Dima L, and Nelson B Watts. "Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long." Therapeutic advances in musculoskeletal disease vol. 5,3 (2013): 107-11. doi:10.1177/1759720X13477714

12. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006 Dec 27;296(24):2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927. PMID: 17190893.

Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. Osteoporos Int. 2019 Apr;30(4):705-720. doi: 10.1007/s00198-018-4791-3. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30623214; PMCID: PMC6499675.

13. Adams AL, Adams JL, Raebel MA, Tang BT, Kuntz JL, Vijayadeva V, McGlynn EA, Gozansky WS. Bisphosphonate Drug Holiday and Fracture Risk: A Population-Based Cohort Study. J Bone Miner Res. 2018 Jul;33(7):1252-1259. doi: 10.1002/jbmr.3420. Epub 2018 May 24. PMID: 29529334.
14. Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson RD, Hoseyni MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH 3rd. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. Am J Med. 1997 Dec;103(6):468-76. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00278-7. Erratum in: m J Med 1998 Jun;104(6):608. PMID: 9428829.

Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2016 Jan;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708. Erratum in: J Bone Miner Res. 2016 Oct;31(10):1910. PMID: 26350171; PMCID: PMC4906542.

15. Sheehy O, Kindundu C, Barbeau M, LeLorier J. Adherence to weekly oral bisphosphonate therapy: cost of wasted drugs and fractures. Osteoporos Int. 2009 Sep;20(9):1583-94. doi: 10.1007/s00198-008-0829-2. Epub 2009 Jan 20. PMID: 19153677.

Evidence to Decision Framework

CLINICAL QUESTION 5: E' ACCETTABILE LA SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO NEL PAZIENTE CON FRATTURA DA FRAGILITA'?

POPOLAZIONE:	Pazienti con frattura non derivante da un trauma efficiente
INTERVENTO:	Aderenza, persistenza o trattamento continuo con farmaci anti-fratturativi
CONFRONTO:	Non aderenza, discontinuità o trattamento intermittente o ciclico con farmaci anti-fratturativi
ESITI PRINCIPALI:	**Critici:** - Rischio di rifrattura; - Mortalità **Importanti:** - Eventi avversi; - Qualità della vita.
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	Popolazione, SSN: • organizzazione ed erogazione dei servizi per la gestione dei pazienti con frattura da fragilità.
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno Membri assenti: Dott. Leone

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ●Si ○ Varia ○ Non so	Il trattamento con farmaci anti-fratturativi è un importante strumento nella prevenzione secondaria delle fratture da fragilità, in quanto circa il 25% delle persone con precedente frattura vertebrale è a rischio di ulteriori fratture entro un anno. I risultati derivanti dal trattamento possono essere notevolmente migliorati sia aumentando l'aderenza alle terapie attualmente disponibili, sia sviluppando terapie con un migliore profilo di aderenza (Sheehy 2009). In accordo con l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Book of Terms, l'aderenza si traduce nella consistenza e nell'accuratezza nel seguire un regime terapeutico (ISPOR 2003), mentre la persistenza viene definita come mantenimento nel tempo della terapia farmacologica. Nonostante l'efficacia dei farmaci anti-fratturativi (bisfosfonati orali) sia stata dimostrata, il loro beneficio terapeutico è compromesso dalla scarsa compliance e persistenza (Sheehy 2009, Soong 2013, Ganda 2014). Uno studio (Siris 2006) ha mostrato una riduzione del rischio di frattura con una compliance minima del 50% ai bifosfonati per un periodo di 2 anni. Tuttavia, altri studi che hanno coinvolto pazienti trattati con bifosfonati orali hanno mostrato che circa il 35% dei pazienti discontinua la terapia nei primi 6 mesi, e il 50% entro la fine del primo anno di trattamento (Sheehy 2009, McAlister 2019). Una bassa aderenza ai bifosfonati orali potrebbe essere spiegata dall'insorgenza di eventi avversi (Lindsay 2005, Blouin 2007, Cramer 2007), dai regimi di dosaggio del farmaco (Lindsay 2005, Cramer 2007) oppure dalla natura asintomatica della malattia (Lindsay 2005, Blouin 2007). Pertanto, la scarsa persistenza ha un impatto significativo sugli outcomes clinici, e, nonostante gli effetti del trattamento si possano vedere già nel breve termine, è richiesta una persistenza a lungo termine per ottenere pieni benefici dalla terapia (McLung 2000, Bone 2004). Questi dati enfatizzano l'importanza dell'aderenza e della persistenza ai trattamenti per ottenere migliori risultati nel rischio di rifrattura. È stato inoltre accertato che dosi meno frequenti e intermittenti potrebbero promuovere l'aderenza alla terapia a lungo termine e potenzialmente ottimizzare gli outcomes nell'osteoporosi post-menopausale (Chesnut 2004, Miller 1997).	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ●Grandi ○ Variano	Il Quesito Clinico di interesse è volto a determinare le implicazioni cliniche della mancata continuità assistenziale farmacologica (non aderenza, discontinuità o trattamento intermittente) del paziente fratturato a cui è stata diagnosticata una condizione di fragilità ossea.	

○ Non so

È stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL al 13 novembre 2020, da cui sono stati individuati 4165 records. La ricerca è stata ripetuta, allargando la stringa di ricerca, al 25 novembre 2020 da cui sono emersi ulteriori 5992 studi.

Sono state selezionate 15 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto: 6 studi randomizzati controllati (RCT) e 9 osservazionali. Di seguito le relative caratteristiche principali.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Follow-up
McAlister 2019	RCT	Arti superiori (radio distale e/o ulna, omero prossimale)	Alendronato o risedronato	1 anno	2 anni
Miller 1997	RCT	Vertebrale	Etidronato	4 anni	2 anni
Black 2006	RCT	Qualsiasi	Alendronato	10 anni	5 anni
Cosman 2014	RCT	Vertebrale	Zoledronato	6 anni	3 anni
Chesnut 2004	RCT	Vertebrale	Ibandronato	3 anni	3 anni
Clemmesen 1997	RCT	Qualsiasi	Risedronato	2 anni	3 anni

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Follow-up
Lin 2011	Osservazionale	Vertebrale, femore prossimale	Alendronato	2 anni e 6 mesi	4 anni
Soong 2013	Osservazionale	Vertebrale, femore prossimale	Alendronato	3 anni	3 anni
Keshishian 2017	Osservazionale	Femore, Bacino	Vari anti-fratturativi	2 anni	1 anno
Sheehy 2009	Osservazionale	Vertebrale	Bisfosfonati	1 anni	4 anni
Hsu 2020	Osservazionale	Femore prossimale	Vari anti-fratturativi	1 anno	3 anni
Chan 2016	Osservazionale	Frattura	Teriparatide	2 anni	2 anni

Yu 2019	Osservazionale	Femore prossimale	Vari anti-fratturativi	5 anni	3 anni
Chen 2017	Osservazionale	Vertebrale	Vari anti-fratturativi	10 anni	10 anni
Adams 2018	Osservazionale	Vertebrale, femore	Bisfosfonati	10 anni	4 anni

Gli studi individuati permettono di rispondere alle seguenti comparazioni:

iv) ***Aderenza al trattamento anti-fratturativo vs non aderenza***
v) ***Persistenza al trattamento anti-fratturativo vs non persistenza (o discontinuità)***
vi) ***Trattamento anti-fratturativo continuo vs intermittente (o ciclico)***

Di seguito lo studio degli outcomes per le comparazioni analizzate:

	ESPOSIZIONE		**OUTCOME**				
	Esposizione	**Comparatore**	**Rifrattura**	**Mortalità**	**Outcomes indiretti**	**Eventi avversi**	**Qualità**
Par. 1)	Aderenza	Non Aderenza	Par. 1.1	Par. 1.2	Par 1.3	-	Par. 1.4
Par. 2)	Persistenza	Discontinuità	Par. 2.1	Par. 2.2		Par. 2.3	-
Par. 3)	Trattamento Continuo	Trattamento Intermittente/Ciclico	Par. 3.1	-	-	Par. 3.4	-

Poiché i diversi autori hanno definito l'aderenza e la persistenza in modo eterogeneo, abbiamo adottato una metodologia che consiste nell'aggregare i risultati degli studi a condizione che la definizione dell'esposizione sia omogenea.

In particolare, per l'aderenza abbiamo identificato i seguenti scenari:

Primo scenario: sono stati considerati soggetti aderenti con MPR≥80% rispetto ai soggetti non aderenti con MPR<80% a qualsiasi farmaco anti-fratturativo (par. 1.1, par.1.2, par.1.3, par.1.4)

Secondo scenario: vengono definiti aderenti i soggetti coperti dal trattamento per un periodo superiore a 12 mesi, mentre vengono considerati non aderenti i soggetti con copertura più breve (par. 1.1).

Per la persistenza abbiamo identificato i seguenti scenari:

Primo scenario: soggetti persistenti (la cui persistenza è definita come tempo intercorso tra l'inizio della terapia e l'eventuale sospensione) e non persistenti ai farmaci anti-fratturativi (par. 2.1).

Secondo scenario: vengono definiti persistenti i soggetti coperti dal trattamento per un periodo superiore a 12 mesi, mentre vengono considerati non persistenti i soggetti con copertura più breve (par. 2.1, par. 2.2).

Terzo scenario: sono stati considerati soggetti randomizzati a trattamento anti-fratturativo o placebo, a seguito di un periodo di trattamento open-label ("extension trial") con lo stesso farmaco (par. 2.1, par. 2.3).

1. Aderenza

Nei seguenti studi l'aderenza è stata valutata considerando l'MPR (Medication Possession Ratio), cioè il numero di giorni coperti dal farmaco rispetto alla durata del periodo di osservazione. L'MPR assume valore massimo pari a 1, e per i seguenti studi si sono considerati aderenti i soggetti per cui l'MPR risultava superiore (o uguale) a 0.8, mentre si sono considerati non aderenti i soggetti con MPR inferiore.

È stato, inoltre, analizzato un secondo scenario, descritto dettagliatamente nella relativa sezione, per cui è stato possibile effettuare un confronto fra soggetti che hanno assunto il trattamento in modo continuativo o che lo hanno sospeso, valutando l'aderenza rispetto al tempo in cui il farmaco è stato assunto (+ o – di 12 mesi).

Nei forest plot gli studi saranno indicati come segue:

1) 2) 3) 4) rispettivamente per l'insorgenza dell'outcome ad un anno, due, tre o ≥4 anni; tipo di frattura al baseline; trattamento anti-fratturativo; * se lo studio è un RCT

1.1 Rifrattura

Primo scenario: il rischio di rifrattura nei soggetti aderenti (MPR≥80%) rispetto ai non aderenti (MPR<80%) a qualsiasi farmaco anti-fratturativo è stato valutato da 4 studi osservazionali (Lin 2011, Soong 2013, Keshishian 2017, Sheehv 2009).

Tabella 1. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti aderenti (MPR≥80%) rispetto ai non aderenti (MPR<80%).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di aderenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura
Lin 2011	Osservazionale	Vertebrale, femore prossimale	MPR	Alendronato	2 anni e 6 mesi	4 anni
Soong 2013	Osservazionale	Vertebrale, femore prossimale	MPR	Alendronato	3 anni	3 anni
Keshishian 2017	Osservazionale	Femore, Bacino	MPR	Vari anti-fratturativi	2 anni	1 anno
Sheehy 2009	Osservazionale	Vertebrale	MPR	Bisfosfonati	1 anni	4 anni

La **Figura 2** mostra una chiara riduzione del rischio di rifrattura vertebrale, non vertebrale e di qualsiasi rifrattura pari rispettivamente al 26%, 58% e 18%, nei soggetti aderenti rispetto ai non aderenti ai diversi farmaci anti-fratturativi. Tale riduzione è stata maggiormente evidenziata dagli studi con periodo di follow-up più lungo.

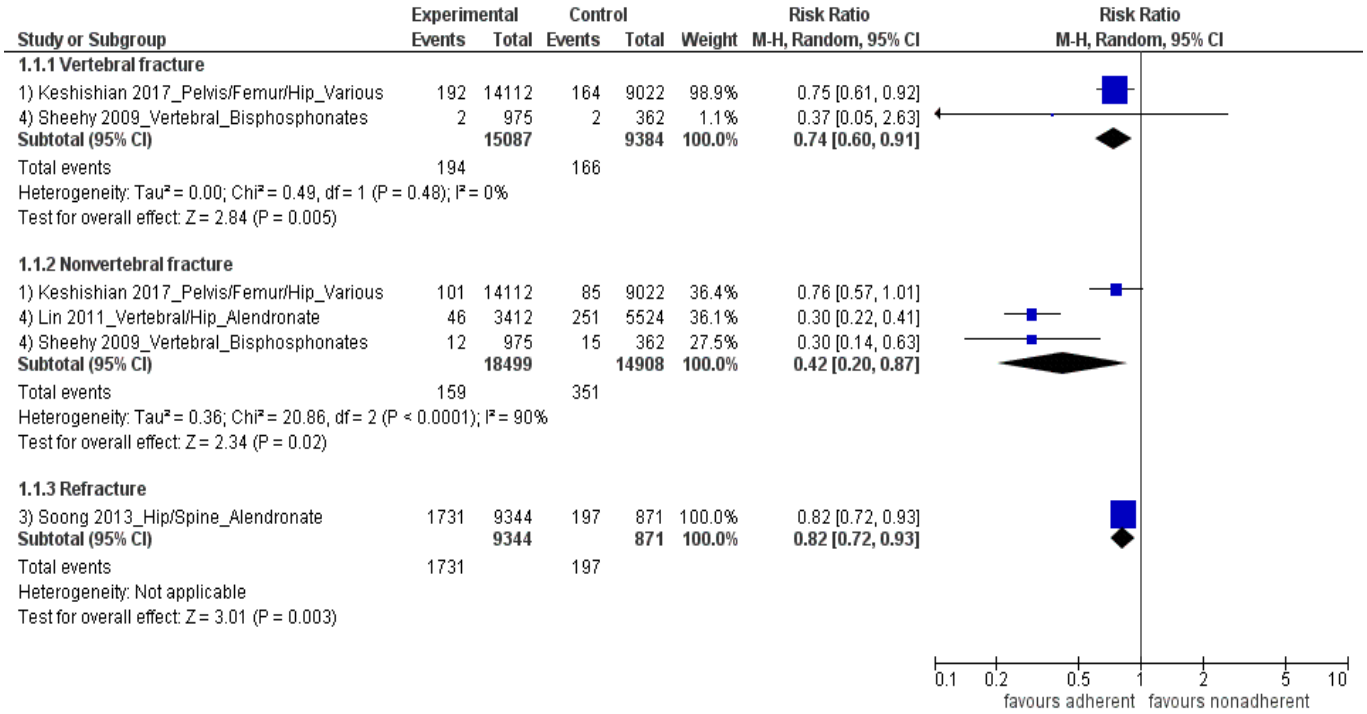


Figura 2. Rischio di rifrattura vertebrale, non vertebrale o di qualsiasi rifrattura, valutato tra soggetti aderenti (MPR≥80%) e non aderenti (MPR<80%).

Aggiustamenti. Lin 2011: frattura indice osteoporotica, genere, età. Soong 2013: comorbidità, farmaci concomitanti, genere, età Sheehy 2009: caratteristiche demografiche e cliniche.

Secondo scenario: nel seguente studio vengono definiti aderenti i soggetti coperti dal trattamento per un periodo superiore a 12 mesi, mentre vengono considerati non aderenti i soggetti con copertura più breve. Per questo motivo, i risultati dello studio sono riportati separatamente.

Tabella 2. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti aderenti (>12 mesi) rispetto ai non aderenti (≤12 mesi).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di aderenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura non vertebrale
Chan 2016	Osservazionale	Frattura	Numero di penne pre-allestite rispetto al periodo di osservazione*	Teriparatide	2 anni	2 anni

**1 penna ha copertura 1 mese, pertanto vengono definiti aderenti i soggetti con più di 12 penne nel periodo di trattamento*

La **Figura 3** mostra una riduzione del rischio di rifrattura non vertebrale del 19% nei soggetti aderenti (>12 mesi) rispetto ai soggetti non aderenti (≤12 mesi) al trattamento anti-fratturativo.

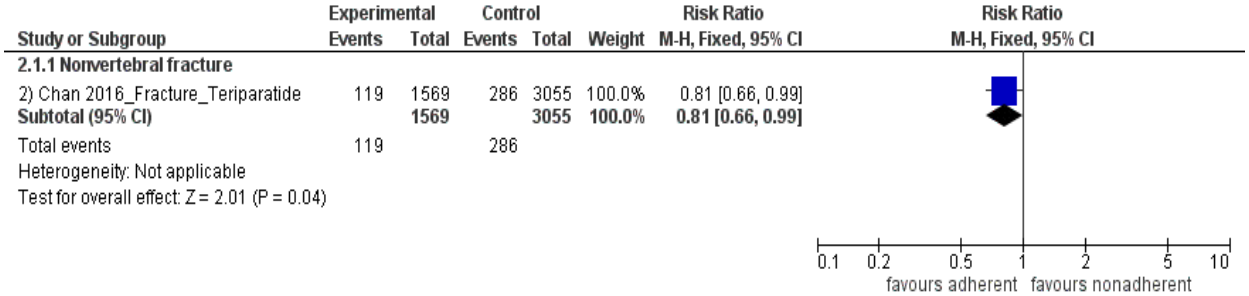


Figura 3. Rischio di rifrattura non vertebrale valutato tra soggetti aderenti (>12 mesi) rispetto ai non aderenti (≤12 mesi).

Aggiustamento per variabili demografiche al baseline (età, genere e precedenti fratture) e nei 12 mesi precedenti la prescrizione indice a teriparatide per farmaci anti-osteoporotici concomitanti e ad altri farmaci che possono influenzare la componente ossea e comorbidità.

1.2 Mortalità

Primo scenario: la mortalità nei soggetti aderenti (MPR≥80%) rispetto ai non aderenti (MPR<80%) a qualsiasi farmaco anti-fratturativo è stata valutata da 2 studi osservazionali (Yu 2019, Chen 2017).

Tabella 3. Dati sulla mortalità valutata nei soggetti aderenti (MPR≥80%) rispetto ai non aderenti (MPR<80%).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di aderenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della mortalità
Yu 2019	Osservazionale	Femore prossimale	MPR	Vari anti-fratturativi	5 anni	3 anni
Chen 2017	Osservazionale	Vertebrale	Compliance o persistenza*	Vari anti-fratturativi	10 anni	10 anni

**una bassa aderenza è stata definita anche come non compliance (MPR) o non persistenza (30 giorni consecutivi non coperti dal farmaco)*

La **Figura 4** mostra una riduzione significativa del rischio di mortalità pari al 53% nei soggetti aderenti (MPR≥80%) rispetto ai non aderenti (MPR<80%) ai farmaci anti-fratturativi.

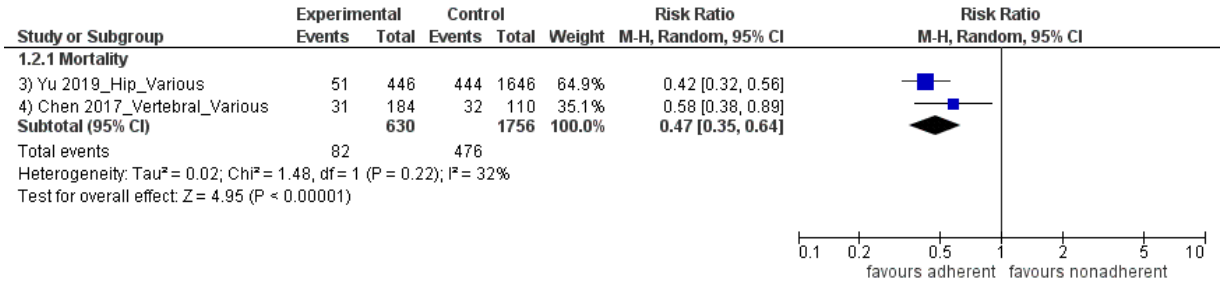


Figura 4. Mortalità valutata tra soggetti aderenti (MPR≥80%) e non aderenti (MPR<80%).

Aggiustamenti. Chen 2017: alcool, fumo, ipertensione, diabete, patologie cardiache, polmonari, epatiche e neurologiche.

1.3 Infezioni e Eventi indiretti

L'alta aderenza a farmaci anti-fratturativi sembra essere associata a un minor rischio di infezioni e di decessi correlati alle stesse, probabilmente grazie agli effetti del trattamento sul sistema immunitario (con la produzione di citochine pro e antinfiammatorie) (Chen 2017). Così, due studi

osservazionali (Keshishian 2017, Chen 2017) valutano l'insorgenza di infezioni in seguito all'utilizzo di farmaci anti-fratturativi, secondo una elevata e bassa aderenza.

Difatti, l'alta compliance ai farmaci potrebbe avere un impatto favorevole sugli esiti del paziente, effetto definito come "healthy adherent effect" (Curtis 2011; Simpson 2006). Un miglior stato di salute dei pazienti è stato rilevato in pazienti in trattamento a lungo termine e con elevata aderenza alla terapia, mostrando un ridotto rischio di frattura, rispetto a coloro che interrompono il trattamento precocemente (Ström 2015). L'aderenza alla terapia farmacologica può essere indice di un comportamento sano (Silverman 2011) come una dieta corretta, un adeguato esercizio fisico, visite mediche regolari e una buona aderenza ai co-trattamenti, con conseguente riduzione delle comorbidità (Silverman 2011). Al contrario, i pazienti con scarsa aderenza potrebbero essere affetti da altre condizioni, come la depressione, che può influenzare l'aderenza ai trattamenti stessi (Simpson 2006). Pertanto, l'associazione tra la buona aderenza alla farmacoterapia dell'osteoporosi e la riduzione del rischio di frattura potrebbe essere in parte attribuita all' "healthy adherent effect" (Cadarette 2011).

1.4 Qualità della vita

Primo scenario: la qualità della vita è stata valutata, nei soggetti aderenti (assunzione >80% della dose prescritta) e non aderenti (assunzione ≤80% della dose prescritta) a qualsiasi farmaco anti-fratturativo, da un solo studio randomizzato (McAlister 2019).

Tabella 4. Dati sulla qualità della vita valutata nei soggetti aderenti (>80% di pillole consumate) rispetto ai non aderenti (≤80% di pillole consumate).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di aderenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della qualità della vita
McAlister 2019	RCT	Arti superiori (radio distale e/o ulna, omero prossimale)	>80% di pillole consumate	Alendronato o risedronato	1 anno	1 anno e 2 anni

La **Figura 5** non mostra differenze significative relative all'Health related quality of life tra soggetti aderenti (>80% di pillole consumate) e non (≤80% di pillole consumate) ai farmaci anti-fratturativi, valutato ad un anno e a due anni.

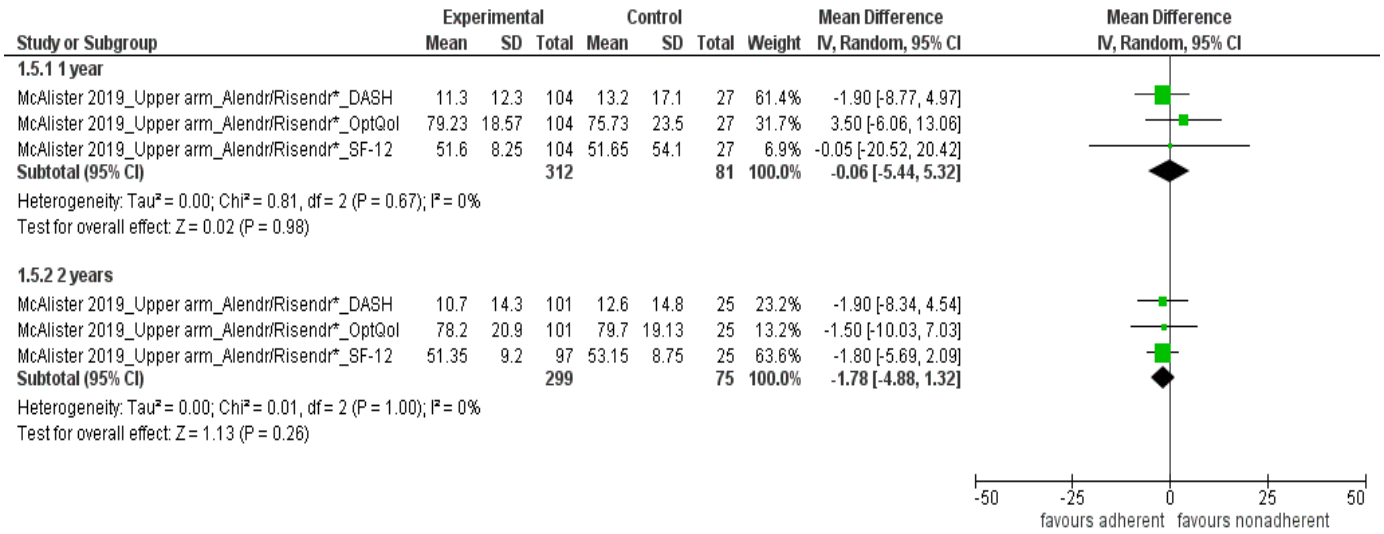


Figura 5. Health related quality of life scores valutati tra soggetti aderenti (>80% di pillole consumate) e non aderenti (≤80% di pillole consumate).

Abbreviazioni: Short Form Health Survey (SF-12), Osteoporosis-Targeted Quality of Life questionnaire (OptQoL), Disabilities of the Arm, Shoulder, and Head (DASH)

2. Persistenza

Nei seguenti studi è stata analizzata la persistenza, definita come tempo intercorso tra l'inizio della terapia e l'eventuale sospensione. La finestra temporale in cui è stata valutata la persistenza o l'eventuale discontinuità cambia a seconda dello studio ed è riportata nella tabella descrittiva.

Sono stati, inoltre, analizzati due scenari per cui è stato possibile effettuare un confronto fra soggetti che hanno assunto il trattamento in modo continuativo o che lo hanno sospeso, descritti dettagliatamente nelle relative sezioni. Il secondo, descritto dettagliatamente nella relativa sezione, per cui è stato possibile effettuare un confronto fra soggetti che hanno assunto il trattamento in modo continuativo o che lo hanno sospeso, valutando la persistenza rispetto al tempo in cui il farmaco è stato assunto (più o minore di 12 mesi). Il terzo valuta gli outcomes nei soggetti randomizzati a trattamento anti-fratturativo o placebo, a seguito di un periodo di trattamento open-label con lo stesso farmaco.

Nei forest plot gli studi saranno indicati come segue:

1) 2) 3) 4) rispettivamente per l'insorgenza dell'outcome ad un anno, due, tre o ≥4 anni; tipo di frattura al baseline; trattamento anti-fratturativo; * se lo studio è un RCT

2.1 Rifrattura

Primo scenario: il rischio di rifrattura nei soggetti persistenti a qualsiasi farmaco anti-fratturativo rispetto ai soggetti discontinuanti è stata valutata da un solo studio osservazionale (Soong 2013).

Tabella 5. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti persistenti (gap 30 giorni) rispetto ai discontinuanti.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di persistenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura
Soong 2013	Osservazionale	Vertebrale, femore prossimale	Persistenza*	Alendronato	3 anni	3 anni

**gap 30 giorni*

La **Figura 6** mostra una chiara riduzione del rischio di rifrattura del 15% nei soggetti persistenti (gap 30 giorni) rispetto ai discontinuanti al farmaco anti-fratturativo.

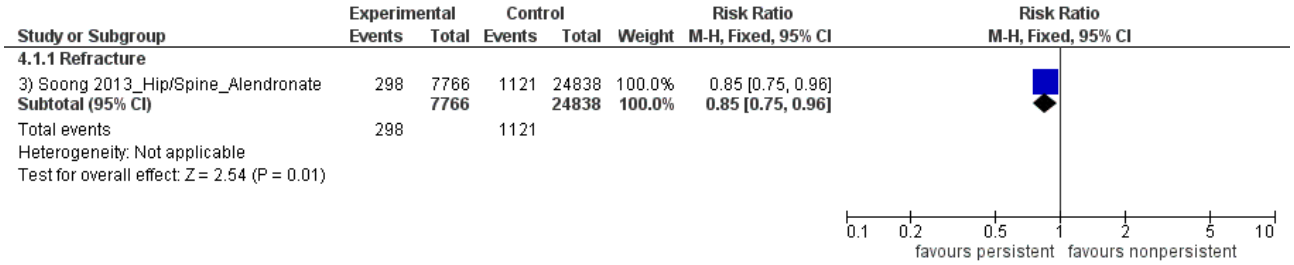


Figura 6. Rischio di rifrattura vertebrale valutato tra soggetti persistenti (gap 30 giorni) e discontinuanti.

Aggiustamento per comorbidità, farmaci concomitanti, età e genere.

Secondo scenario: i seguenti studi vengono analizzati separatamente rispetto agli studi precedenti in quanto vengono definiti persistenti i soggetti coperti dal trattamento per un periodo superiore ai 12 mesi mentre vengono considerati non persistenti gli individui con copertura più breve.

Tabella 6. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti persistenti (>12 mesi) rispetto ai non persistenti (<12 mesi).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di persistenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura non vertebrale
Chan 2016	Osservazionale	Frattura	Numero di penne pre-allestite rispetto al periodo di osservazione*	Teriparatide	2 anni	2 anni
Adams 2018	Osservazionale	Vertebrale, femore	Assunzione del trattamento in modo continuo o con sospensione**	Bisfosfonati	10 anni	4 anni
Hsu 2020	Osservazionale	Femore prossimale	Assunzione del trattamento in modo continuo o con sospensione***	Vari anti-fratturativi	1 anno	3 anni

**1 penna ha copertura 1 mese, pertanto vengono definiti aderenti i soggetti con più di 12 penne nel periodo di trattamento*

*** vengono considerati discontinuanti i soggetti con <50% di aderenza (MPR) o nessun utilizzo del farmaco per <12 mesi.*

**** vengono considerati discontinuanti i soggetti che in un gap di 60 giorni non hanno nessuna nuova prescrizione del farmaco*

Dalla **Figura 7** non emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura vertebrale, non vertebrale o di qualsiasi rifrattura nei soggetti persistenti (≥12 mesi) rispetto ai non persistenti (<12 mesi) ai farmaci anti-fratturativi.

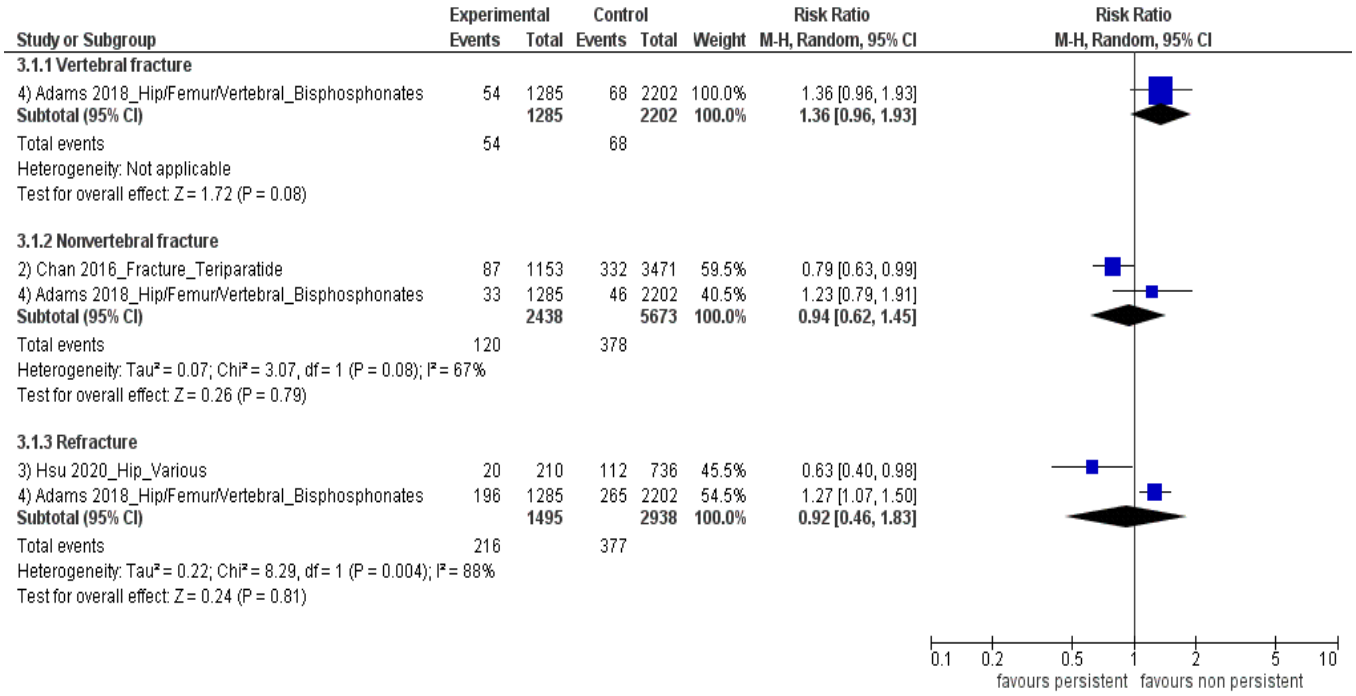


Figura 7. Rischio di rifrattura valutato tra soggetti persistenti (≥12 mesi) e non persistenti (< 12 mesi).

Aggiustamenti. Chan 2016: variabili demografiche al baseline (età, genere e precedenti fratture) e nei 12 mesi precedenti la prescrizione indice a teriparatide per farmaci anti-osteoporotici concomitanti e ad altri farmaci che possono influenzare la componente ossea e comorbidità. Adams 2018: anno di reclutamento, sito di reclutamento, storia di precedenti fratture, probabilità di frattura a 10 anni (FRAXTM score), rischio di caduta al baseline (score FRAT modificato), comorbidità al baseline (Quan-Charlson score), precedente o concomitante esposizione a inibitori della pompa protonica, antagonisti dei recettori istaminici H2, statine, estrogeni e tiazolidinedione. Hsu 2020:età, genere, regione geografica, livello ospedaliero e score di Charlson.

Terzo scenario: nello studio di Miller 1997, in cui vengono mostrati i risultati di un "extension trial", i soggetti randomizzati in una prima fase dello studio (1°-3° anno) a trattamento anti-fratturativo intermittente o placebo, e trattati con farmaco anti-fratturativo in open-label per i seguenti due anni (4° e 5° anno), vengono nuovamente randomizzati nella seconda fase dello studio (6°-7° anno) allo stesso trattamento anti-fratturativo intermittente o placebo.

Nello studio di Black 2006, in cui vengono mostrati i risultati di un "extension trial", i soggetti sono randomizzati in una prima fase dello studio (5 anni) a trattamento anti-fratturativo o placebo. I soggetti che nella prima fase dello studio sono stati randomizzati al trattamento anti-fratturativo, nella seconda fase dello studio (5 anni) vengono nuovamente randomizzati allo stesso trattamento anti-fratturativo o placebo.

Nello studio di Cosman 2014, in cui vengono mostrati i risultati di un "extension trial", i soggetti sono randomizzati in una prima fase dello studio (3 anni) a trattamento anti-fratturativo o placebo. I soggetti che nella prima fase dello studio sono stati randomizzati al trattamento anti-fratturativo, nella seconda fase dello studio (3 anni) vengono nuovamente randomizzati allo stesso trattamento anti-fratturativo o placebo.

Poiché si tratta di una situazione particolare, in cui si considerano discontinuanti i pazienti che nella seconda fase dello studio assumono placebo, si sono tenuti i risultati separati da quelli precedenti.

Tabella 7. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti in trattamento continuo rispetto ai discontinuanti.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura
Black 2006	RCT	Qualsiasi	Alendronato	Continuo: 10 anni trt Discontinuo: 5 anni trt + 5 anni placebo	5 anni
Miller 1997	RCT	Vertebrale	Etidronato	Continuo: 4 anni trt Discontinuo: 2 anni trt + 2 anni placebo	2 anni
Cosman 2014	RCT	Vertebrale	Zoledronato	Continuo: 6 anni trt Discontinuo: 3 anni trt + 3 anni placebo	3 anni

La **Figura 8** mostra una riduzione significativa del rischio di rifrattura non vertebrale pari al 63% mentre non si rileva alcun beneficio rispetto al rischio di rifrattura vertebrale o qualsiasi rifrattura, nei soggetti in trattamento anti-fratturativo continuo vs discontinuante.

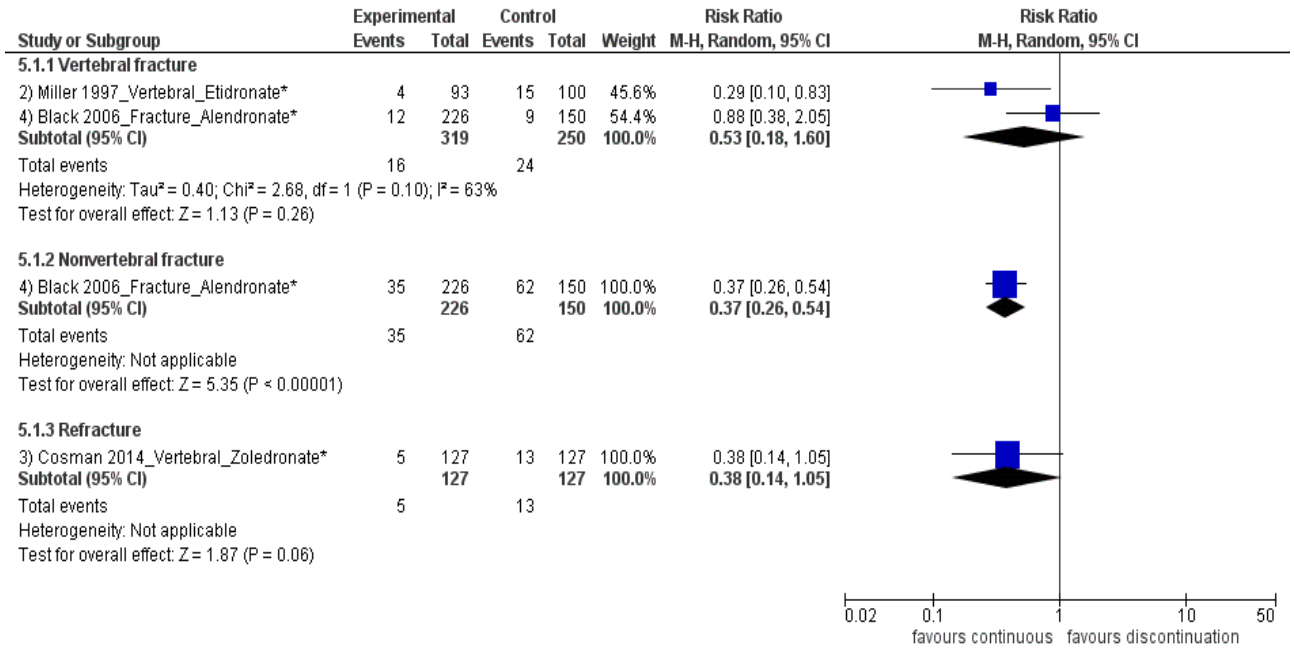


Figura 8. Rischio di rifrattura valutato tra soggetti in trattamento continuo vs discontinuanti.

2.2 Mortalità

Secondo scenario: la mortalità nei soggetti persistenti (≥ 12 mesi) rispetto ai non persistenti (< 12 mesi) è stata valutata da un solo studio osservazionale (Hsu 2020).

Tabella 8. Dati sulla mortalità valutata nei soggetti persistenti (≥ 12 mesi) rispetto ai non persistenti (< 12 mesi).

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura di aderenza	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura non vertebrale
Hsu 2020	Osservazionale	Femore prossimale	Assunzione del trattamento in modo continuo o con sospensione*	Vari anti-fratturativi	1 anno	3 anni

** vengono considerati discontinuanti i soggetti che in un gap di 60 giorni non hanno nessuna nuova prescrizione del farmaco*

La **Figura 9** non mostra una riduzione significativa del rischio di mortalità nei soggetti persistenti (≥12 mesi) rispetto ai non persistenti (<12 mesi) ai farmaci anti-fratturativi.

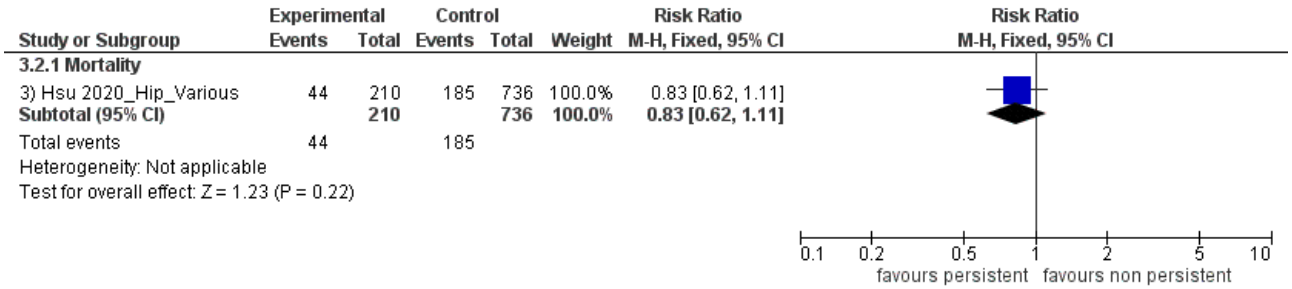


Figura 9. Mortalità valutata tra soggetti persistenti (≥12 mesi) e non persistenti (< 12 mesi).

Aggiustamento per età, genere, regione geografica, livello ospedaliero e score di Charlson.

3. Continuo vs ciclico o intermittente

Nei seguenti studi gli outcomes sono stati confrontati pazienti a cui il trattamento è stato prescritto con dose giornaliera rispetto a pazienti a cui il trattamento è stato prescritto in modo intermittente o ciclico. La finestra temporale di intermittenza cambia a seconda dello studio ed è riportata nella tabella descrittiva.

Nei forest plot gli studi saranno indicati come segue:

1) 2) 3) 4) rispettivamente per l'insorgenza dell'outcome ad un anno, due, tre o ≥4 anni; tipo di frattura al baseline; trattamento anti-fratturativo; * se lo studio è un RCT

3.1 Rifrattura

Il rischio di rifrattura nei soggetti in trattamento con farmaco anti-fratturativo continuo vs ciclico o intermittente è stato valutato da due studi randomizzati (Chesnut 2004, Clemmesen 1997).

Tabella 10. Dati sul rischio di rifrattura valutato nei soggetti in trattamento continuo rispetto ciclico o intermittente.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della BMD
Chesnut 2004	RCT	Vertebrale	Intermittente vs giornaliero	Ibandronato	3 anni	3 anni
Clemmesen 1997	RCT	Qualsiasi	Ciclico vs continuo	Risedronato	2 anni	3 anni

La **Figura 11** non mostra una chiara riduzione del rischio di rifrattura (vertebrale, non vertebrale, o qualsiasi rifrattura) nei soggetti in trattamento anti-fratturativo continuo vs intermittente o ciclico.

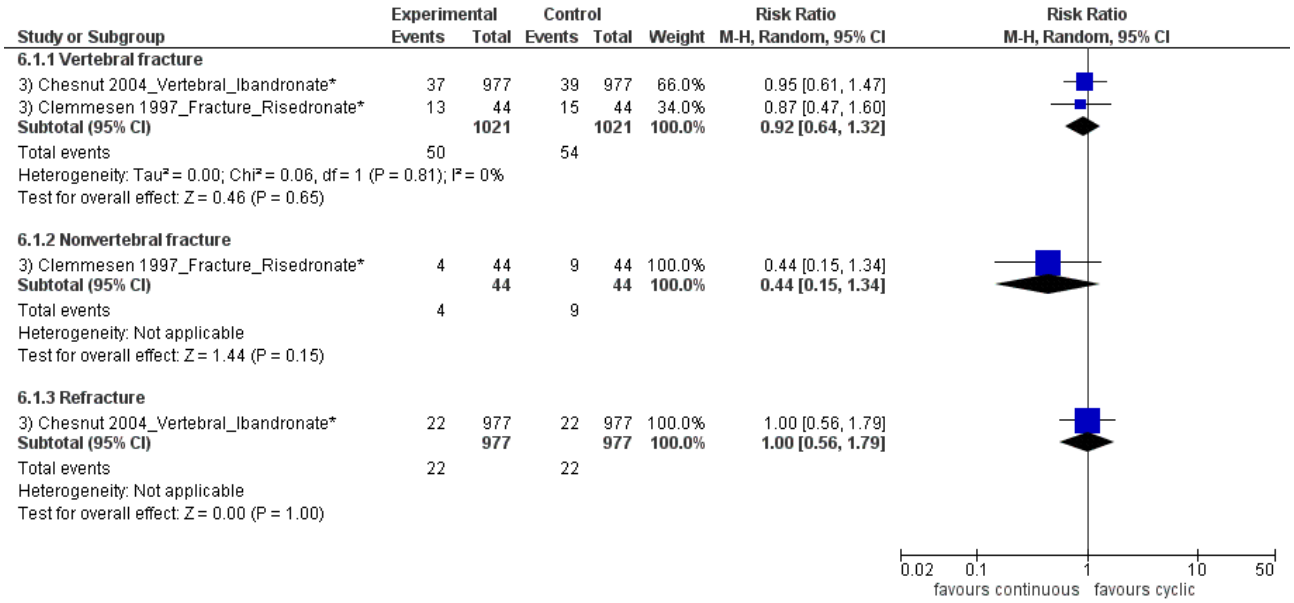


Figura 11. Rischio di rifrattura valutato nei soggetti in trattamento continuo vs ciclico o intermittente.

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	**2 Persistenza** **2.3 Eventi avversi** *Terzo scenario*: il seguente studio, in cui vengono mostrati i risultati di un "extension trial", i soggetti randomizzati in una prima fase dello studio (1°-3° anno) a trattamento anti-fratturativo intermittente o placebo, e trattati con farmaco anti-fratturativo in open-label per i seguenti due anni (4° e 5° anno), vengono nuovamente randomizzati nella seconda fase dello studio (6°-7° anno) allo stesso trattamento anti-fratturativo intermittente o placebo. Poiché si tratta di una situazione particolare, in cui si considerano discontinuanti i pazienti che nella seconda fase dello studio assumono placebo, si sono tenuti i risultati separati da quelli precedenti.	

Tabella 9. Dati sul rischio di eventi avversi valutati nei soggetti in trattamento continuo rispetto ai discontinuanti.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della rifrattura
Miller 1997	RCT	Vertebrale	Etidronato	Continuo: 4 anni trt Discontinuo: 2 anni trt + 2 anni placebo	2 anni

La **Figura 10** non mostra una chiara riduzione del rischio di eventi avversi (dolore addominale, diarrea, nausea) relati al trattamento nei soggetti in trattamento anti-fratturativo continuo vs discontinuante.

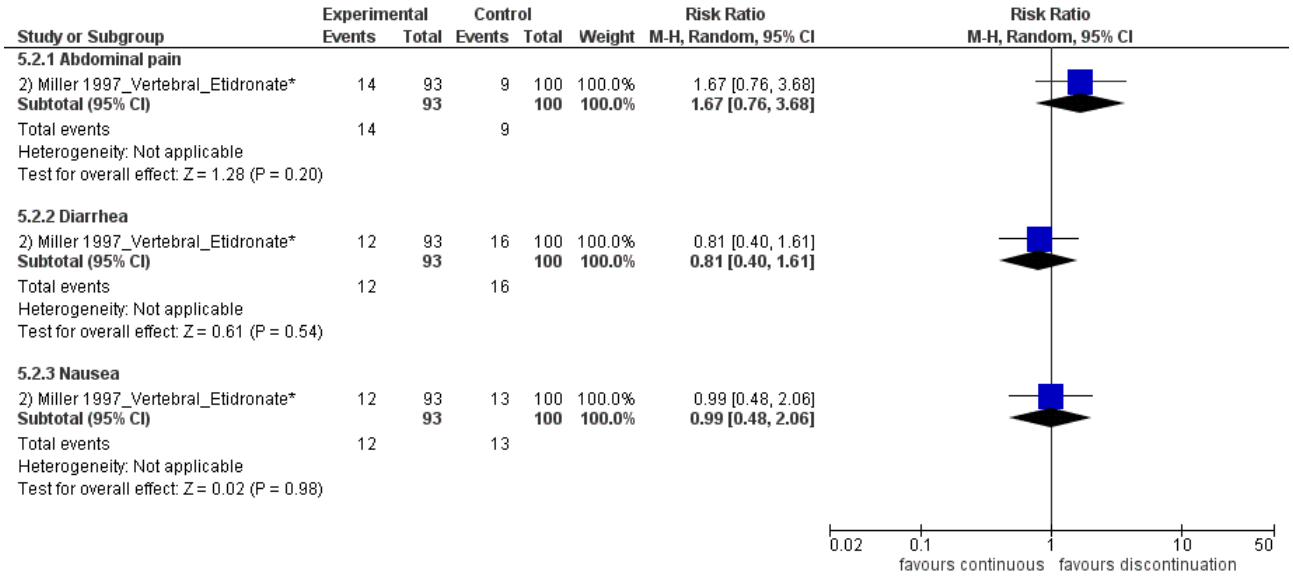


Figura 10. Eventi avversi valutati nei soggetti in trattamento continuo vs discontinuanti.

3 Continuo vs ciclico o intermittente

3.4 Eventi avversi

Gli eventi avversi nei soggetti in trattamento con farmaco anti-fratturativo continuo vs ciclico o intermittente sono stati valutati da due studi randomizzati (Chesnut 2004, Clemmesen 1997).

Tabella 11. Dati sul rischio di eventi avversi valutato nei soggetti in trattamento continuo rispetto ciclico o intermittente.

Studio	Disegno	Frattura al baseline	Misura	Tipo di trattamento	Durata del trattamento	Valutazione della BMD
Chesnut 2004	RCT	Vertebrale	Intermittente vs giornaliero	Ibandronato	3 anni	3 anni
Clemmesen 1997	RCT	Qualsiasi	Ciclico vs continuo	Risedronato	2 anni	3 anni

La **Figura 12** non mostra una chiara riduzione del rischio di eventi avversi (disturbi del tratto gastrointestinale superiore o esofagei quali ulcera esofagea, stenosi esofagea ed esofagite) nei soggetti in trattamento anti-fratturativo continuo vs intermittente o ciclico.

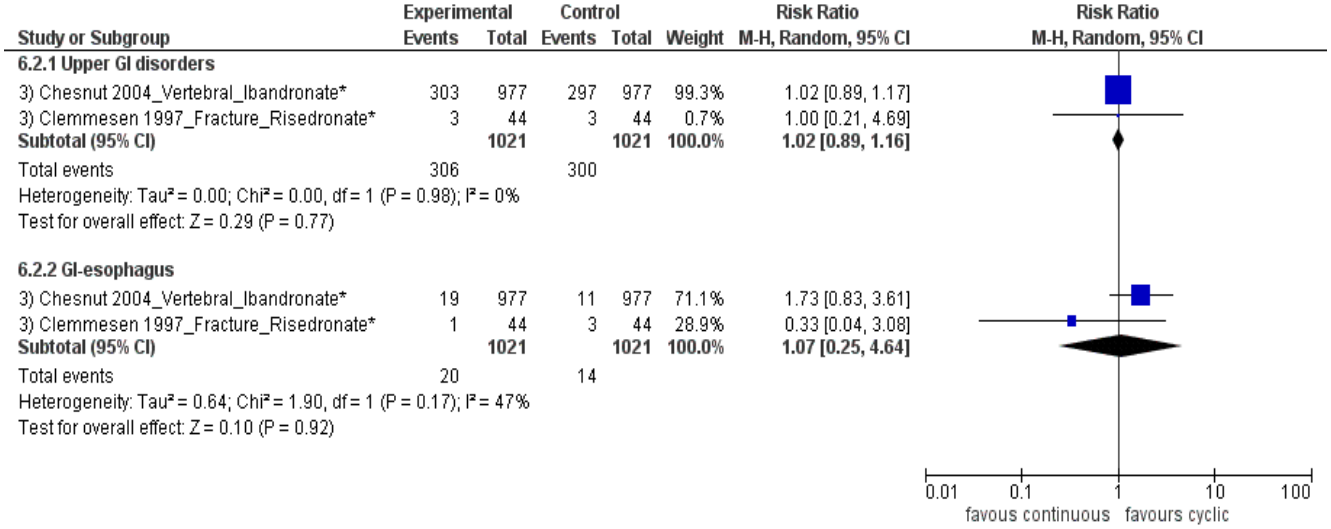


Figura 12. Rischio di eventi avversi valutato nei soggetti in trattamento continuo vs ciclico (o intermittente).

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata Alta ○ Nessuno studio incluso	Per l'aderenza l'outcome con peggior valutazione di qualità risulta essere la rifrattura: molto bassa. Per l'aderenza (+ o – 12 mesi) l'outcome con peggior valutazione di qualità risulta essere la rifrattura non vertebrale: bassa. Per la persistenza l'outcome con peggior valutazione di qualità risulta essere la rifrattura: bassa. Per la persistenza (+ o – 12 mesi) l'outcome con peggior valutazione di qualità risulta essere la rifrattura e la mortalità: molto bassa. Per la discontinuità l'outcome con peggior valutazione di qualità risulta gli eventi avversi: bassa. Per il trattamento ciclico (o intermittente) l'outcome con peggior valutazione di qualità risulta essere la rifrattura e gli eventi avversi gastrointestinali: moderata.	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ● Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 44 records. Non sono stati individuati records eleggibili per il dominio d'interesse, tuttavia sono stati analizzati i risultati relativi alla qualità della vita derivanti da uno studio incluso dalla ricerca sull'efficacia dell'intervento. Nel trial di McAlister 2019, in seguito alla randomizzazione i pazienti sono stati sottoposti a due diversi interventi: intervento educativo, che comprendeva sia l'educazione del paziente rispetto alla tematica dell'osteoporosi, che un reminder al medico di base circa l'insorgenza di fratture nei pazienti, fornendo anche un riepilogo delle linee guida per il trattamento dell'osteoporosi; intervento infermieristico, che comprendeva il test della BMD e la prescrizione di farmaci anti-fratturativi. Gli score della qualità della vita sono stati valutati all'ingresso nello studio, a 12 e a 24 mesi, utilizzando i seguenti strumenti, Short Form Health Survey (SF-12), Osteoporosis-Targeted Quality of Life questionnaire (OptQoL), Disabilities of the Arm, Shoulder, and Head (DASH): ● Lo strumento SF-12 (derivante dall'SF-36) applica metodi psicometrici per misurare, tramite due scale con due item ciascuna, le condizioni fisiche (Physical Functioning, Role Physical) e mentali (Role Emotional, Mental Health) dei pazienti (Ware 1996). ● OptQoL è stato costruito per comprendere la storia naturale dell'osteoporosi, supportare nello screening degli individui e fornire ulteriori informazioni durante il processo decisionale dei programmi di prevenzione e/o di trattamento. I domini OPTQoL erano significativamente correlati con tutti i domini dell'SF-36 (soprattutto per quanto riguarda le condizioni fisiche del paziente). Questo strumento di indagine ha lo scopo di investigare in modo specifico i problemi associati all'osteoporosi, in modo che le donne che	

	riferiscono maggiori difficoltà fisiche, adattamenti (cioè adattamenti necessari nel ruolo sociale a seguito di disabilità fisica) e paure (peggiore qualità della vita correlata alla salute) lo facciano a causa dell'osteoporosi piuttosto che altre condizioni croniche. Inoltre, i domini sugli adattamenti e sulle paure si aggiungono chiaramente alle informazioni che possono essere ottenute dall'SF-36. A questo proposito, il questionario OPTQoL differisce da altri strumenti per la qualità della vita dei soggetti con osteoporosi sviluppati per misurare il cambiamento individuale nel tempo o il beneficio terapeutico nelle donne gravemente osteoporotiche (Lydick 1997). • DASH, è un questionario il cui scopo è valutare i sintomi e lo stato funzionale, con un focus sulle funzionalità fisiche delle popolazioni con disturbi muscoloscheletrici degli arti superiori. L'obiettivo è misurare il livello di disabilità definita come "difficoltà a svolgere attività a causa di un problema di salute o fisico". I tre stati funzionali investigati riguardano tre dimensioni: funzionamento fisico, sociale e psicologico. Pertanto ottenere misure standardizzate consentirebbe un confronto tra gruppi in modo da giocare un ruolo importante nella ricerca clinica e soddisfare le esigenze delle agenzie governative per valutare l'impatto di varie condizioni e trattamenti sui sintomi e sulla funzione degli arti superiori (Hudak 1996). Dai risultati dello studio, mostrati nella seguente tabella, non emergono, tra soggetti aderenti (>80% di pillole consumate) e non (≤80% di pillole consumate) ai farmaci anti-fratturativi, differenze significative (al baseline, a 12 e 24 mesi) relative all'Health related quality of life, come rilevato dai tre strumenti sopra citati.	

Table 3 Health-related quality of life outcomes by adherence status

	Adherent at 12 months ($n = 104$)	Non-adherent at 12 months ($n = 27$)	p value comparing adherent vs. non-adherent	Primary non-adherence ($n = 32$)	p value comparing adherent vs. primary non-adherent
Baseline					
SF-12 Physical component score, median (IQR)	49.1 (37.0–55.1)	46.6 (39.3–55.4)	0.99	46.2 (42.1–51.7)	0.68
SF-12 Mental component score, median (IQR), mean (SD)	54.0 (45.9–58.6)	50.5 (43.3–58.4)	0.46	48.0 (41.3–54.6)	0.06
OptQOL Physical function score, median (IQR)	33.3 (14.3–47.7)	33.3 (14.3–66.7)	0.40	28.6 (14.3–54.8)	0.83
OptQOL Adaptation score, median (IQR)	51.9 (48.2–59.3)	55.6 (44.4–63.0)	0.44	57.4 (48.2–59.3)	0.41
OptQOL Fear score, median (IQR)	66.7 (36.1–88.9)	57.4 (48.1–59.3)	0.25	69.4 (48.9–86.1)	0.99
DASH score, median (IQR), mean (SD)	50.0 (38.6–60.2) 48.5 (16.9)	36.4 (63.6) 49.8 (14.4)	0.94	46.6 (38.6–52.3) 46.4 (12.1)	0.30
12 months					
SF-12	$n = 104$	$n = 27$		$n = 29$	
PCS, median (IQR), mean (SD)	53.1 (44.6–55.5) 49.5 (8.4)	53.5 (43.2–56.6) 49.8 (52.3)	0.42	53.2 (47.1–55.6) 50.2 (9.2)	0.67
MCS, median (IQR), mean (SD)	56.1 (51.0–58.2) 53.7 (8.1)	55.9 (46.3–58.8) 53.5 (55.9)	0.62	56.9 (51.2–58.6) 53.9 (7.9)	0.80
OptQOL*	$n = 104$	$n = 27$		$n = 32$	
Physical function score, median (IQR), mean (SD)	95.3 (81.0–100.0) 87.2 (16.8)	100.0 (71.4–100.0) 84.5 (24.5)	0.62	95.2 (85.7–100.0) 89.9 (15.5)	0.59
Adaptation score, median (IQR), mean (SD)	63.0 (55.6–83.3) 68.6 (17.5)	63.0 (48.2–66.7) 61.2 (22.2)	0.24	63.0 (59.3–92.6) 68.5 (16.8)	0.72
Fear score, median (IQR), mean (SD)	88.9 (72.2–100.0) 81.9 (21.4)	88.9 (72.2–100.0) 81.5 (23.8)	0.95	88.9 (77.8–100.0) 84.3 (19.0)	0.76
DASH	$n = 104$	$n = 27$		$n = 30$	
DASH score, median (IQR), mean (SD)	6.8 (2.3–13.6) 11.3 (12.3)	4.6 (0.0–22.7) 13.2 (17.1)	0.53 0.59	4.6 (0.0–13.6) 8.9 (10.9)	0.20 0.30
24 months					
SF-12	$n = 97$	$n = 25$		$n = 30$	
PCS, mean (SD)	53.0 (43.8–56.2) 48.9 (10.1)	53.8 (50.0–55.5) 53.8 (8.3)	0.85	52.7 (45.4–56.5) 50.7 (7.7)	0.62
MCS, mean (SD)	55.9 (50.2–57.9) 53.8 (8.3)	57.5 (44.8–58.8) 52.5 (9.2)	0.62	57.9 (55.6–58.8) 54.1 (9.0)	0.27
OptQOL*	$n = 101$	$n = 25$		$n = 31$	
Physical function score, mean (SD)	95.2 (76.2–100.0) 84.3 (23.5)	100.0 (76.2–100.0) 86.1 (22.4)	0.38	100.0 (90.5–100.0) 91.1 (13.4)	0.32
Adaptation score, mean (SD)	63.0 (55.6–81.5) 66.0 (17.6)	63.0 (55.6–66.7) 64.3 (16.4)	0.75	63.0 (59.3–66.7) 65.47 (16.07)	0.66
Fear score, mean (SD)	94.4 (77.8–100.0) 84.3 (21.6)	100.0 (88.9–100.0) 88.7 (18.3)	0.25	94.4 (77.8–100.0) 86.7 (19.1)	0.72
DASH	$n = 101$	$n = 25$		$n = 30$	
DASH score, mean (SD)	4.6 (0.0–15.9) 10.7 (14.3)	4.6 (0.0–25.0) 12.6 (14.8)	0.73	5.7 (0.0–13.6) 7.6 (7.37)	0.78

HRQL health-related quality of life, *SF-12* Short Form-12, *PCS* physical component score, *MCS* mental component score; *SD* standard deviation, *OptQoL* Osteoporosis Quality of Life Index, *DASH* Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Index

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore di interventi che favoriscano la continuità del trattamento farmacologico e che evitino per quanto possibile episodi di interruzione (vacanza) terapeutica come evidenziato dalla ricerca in letteratura.	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una revisione sistematica su Medline ed Embase che ha portato a individuare 143 records relativi alla costo-efficacia della sospensione del trattamento anti-fratturativo nei pazienti con frattura da fragilità. Sono stati individuati 6 records (5 studi osservazionali e una review sistematica da cui è stato considerato un ulteriore studio osservazionale) per rispondere al quesito d'interesse. Lo studio di Francis 1995, volto a stimare l'incidenza delle fratture vertebrali in pazienti con osteoporosi, esaminando anche il tasso di ulteriori deformazioni vertebrali nelle donne con precedente frattura vertebrale, rileva come, sebbene la scarsa compliance al trattamento tende a ridurre i benefici totali della terapia, questa potrebbe non necessariamente influire sul costo (British National Formulary) della frattura evitata. Visto che l'aderenza ai farmaci appare essere un forte determinante nelle analisi di costo-efficacia delle terapie farmacologiche, sono stati condotti diversi studi volti a investigare questo aspetto. Dalla review di Hiligsmann 2015, risalta lo studio di Hiligsmann 2010 (Belgio), il quale utilizza un modello di micro-simulazione di Markov utile a stimare l'impatto dell'aderenza al farmaco sui costi sanitari e sul rapporto costo-efficacia dei bifosfonati orali rispetto a nessun trattamento. Gli stati di salute considerati dal modello sono: nessuna frattura, frattura del femore prossimale, frattura vertebrale clinica, frattura dell'avambraccio, altre fratture e morte. Ad ognuno di questi stati era associato un costo, a seconda della storia	

del paziente. Nello specifico, sono stati considerati i costi correlati al farmaco ed il costo della malattia, come il verificarsi della rifrattura nell'anno successivo. Inoltre, il rapporto costo-efficacia incrementale (ICER), espresso come costo per QALY guadagnato, è stato stimato per ogni scenario di aderenza rispetto a nessun trattamento. È stato mostrato che i costi sanitari totali aumentano con la compliance, poiché il costo della terapia derivante da una migliore compliance supera i costi evitati per il trattamento delle fratture osteoporotiche (causate dalla mancata compliance alla terapia). I costi per QALY guadagnato (valori anno 2006), per il bisfosfonato (e l'alendronato), sono stati stimati in € 19.069 (€ 4.871), € 32.278 (€ 11.985) e € 64.052 (€ 30.181), rispettivamente, con valori MPR di 100, 80, e il 60.

Inoltre, lo studio di Hiligsmann 2010 (Belgio) ha effettuato micro-simulazioni Monte-Carlo per stimare costi sostenuti per ogni scenario di aderenza. Il costo (in euro) per QALY guadagnato, considerando il migliore scenario di aderenza a bifosfonati orali, risultava essere associato a diversi fattori di rischio della popolazione. In particolare, nelle donne di 60, 70 e 80 anni con frattura vertebrale prevalente, l'ICER è stato stimato a 19.744 (95% CI 16790, 23905), 3.965 (95% CI 2477, 5187) e – 17.691 (95% CI −20 985, −16 080).

Lo studio di Cotté 2011 (Francia) ha utilizzato un modello di Markov sviluppato per prevedere l'incidenza di fratture osteoporotiche nelle donne con osteoporosi post-menopausale. Le analisi si sviluppano partendo dal i) livello di persistenza (a bifosfonati) ideale o reale, rispettivamente prendendo spunto dagli studi clinici e osservazionali oppure considerando ii) l'assenza di trattamento. Il modello ha utilizzato una simulazione Monte-Carlo adattato per valutare l'impatto della persistenza sui costi (in euro) per l'anno 2010 (dal database della Caisse Nationale d'Assurance Maladie). Dopo 30.000 simulazioni, considerando rispettivamente nessun trattamento, persistenza reale o ideale ai bifosfonati orali, sono state registrate 20.401, 16.711 e 12.378 nuove fratture cliniche. Così, la mortalità a seguito di una frattura clinica appare essere più elevata in assenza di trattamento o in condizione di reale persistenza.

Table 3 10-year Monte-Carlo simulation outcomes

Monte-Carlo simulations (N = 30,000)		No-treatment	Real-world persistence	Ideal persistence
Clinical fractures	Vertebrae	8,193	6,308	3,912
	Hip	5,534	4,462	3,313
	Wrist	6,674	5,941	5,153
	Total	20,401	16,711	12,378
Fractured women (proportion)		20,131 (67,1%)	17,996 (60.0%)	14,715 (49.1%)
Deaths (proportion)		1,816 (6.1%)	1,466 (4.9%)	1,015 (3.4%)

All'interno della popolazione di donne fratturate, i costi medi della gestione della frattura a 10 anni erano significativamente differenti tra le tre opzioni con € 7.239 (± € 4.783), € 6.711 (± € 4.410) e € 6.134 (± € 3.945) in assenza di trattamento, persistenza reale e ideale (p <0,0001).

L'articolo di Earnshaw 2007 (USA) ha sviluppato un modello di Markov per stimare l'effetto di una migliore persistenza sul rapporto costo-efficacia dei bifosfonati tra le donne in post-menopausa con osteoporosi accertata (frattura vertebrale e densità minerale ossea T-score ≤ –2,5). Sulla base del modello, sono state evitate più fratture (rispetto a nessun trattamento) con i bisfosfonati assunti mensilmente (58,1 per 1000 donne trattate) che settimanalmente (33,8 per 1000 donne trattate), con conseguente riduzione dei costi di gestione delle fratture per donna ($ 7317 e $ 7548, rispettivamente). Inoltre, i costi totali erano maggiori dell'1,3% per i pazienti che assumevano bifosfonati mensili rispetto ai pazienti che assumevano bisfosfonati settimanali. A causa della diminuzione nell'insorgenza delle fratture, i pazienti osservano un aumento degli anni di vita e dei QALY guadagnati. Alla luce di questi risultati, il costo incrementale per QALY (rispetto a nessun trattamento) è di $ 13.749 assunti mensilmente e $ 16.657 per somministrazione settimanale. Così, il costo incrementale per QALY di un bisfosfonato mensile rispetto a un bisfosfonato settimanale risulta di $ 9476.

Outcome	Monthly bisphosphonates	Weekly bisphosphonates	No treatment
Costs			
Drug costs	$1028	$689	–
Other medical costs	$7317	$7548	$7959
Total costs	$8345	$8237	$7959
Additional fractures avoided per 1000 treated patients			
Vertebral	43.75	24.27	–
Other (hip and wrist)	14.40	9.55	–
Total	58.15	33.81	–
Life-years	4.76	4.75	4.73
QALYs	2.76	2.75	2.73
Incremental cost per QALY compared to no treatment	$13 749	$16 657	–
Incremental cost per QALY compared to weekly bisphosphonate	$9476	–	–

QALY = quality-adjusted life-year

Lo studio di Majumdar 2007 (Canada) recluta over-50enni con una frattura del polso e tratta di interventi, o reminder (dalle linee guida) destinate ai medici per il trattamento dell'osteoporosi e la consulenza destinata ai pazienti. Il rapporto costo-efficacia (utilizzando un modello analitico decisionale di Markov) dell'intervento è stato confrontato con le cure usuali risultando inferiore a $ 25.000 (US $ 18.000) per QALY guadagnato. L'unico parametro che ha avuto il maggiore impatto è stato il costo del trattamento: un aumento del 50% del prezzo dell'alendronato ha portato a un rapporto costo-efficacia incrementale di $ 24.250 ($ 17.218) per QALY guadagnato.

Table 4 One-way sensitivity analyses

Scenario	Hip fractures avoided	Total fractures avoided	Incremental costs ($)[a]	QALYs gained	ICER
Base case	0.008	0.043	−13	0.012	−1,083
Intervention costs ($20 rather than $10)	0.008	0.043	−3	0.012	−250
Intervention costs ($50 rather than $10)	0.008	0.043	27	0.012	2,250
Persistence with treatment (50%, rather than 80%)	0.005	0.024	115	0.007	16,429
Reduced recurrent fracture rates for patients with normal bone mass (50% of, rather than equal to, treated low bone mass patients)	0.008	0.040	21	0.011	1,909
50% increase in drug price	0.008	0.043	291	0.012	24,250
Treatment duration (10 years, rather than 5 years)	0.015	0.083	59	0.019	3,105
0% discount rate (rather than 3%)	0.008	0.043	−212	0.016	−13,250
5% discount rate (rather than 3%)	0.008	0.043	76	0.009	8,444

[a] Costs are expressed in constant 2004 Canadian dollars (multiply by 0.71 to convert to US dollars or by 0.63 to convert to Euros).

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Le prove relative alle risorse necessarie sono contestualizzate in setting diversi dal nostro, la qualità delle prove risente quindi di limitata trasferibilità (indirectness), e applicabilità al contesto italiano.	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	È stata condotta una revisione sistematica su Medline ed Embase che ha portato a individuare 143 records relativi alla costo-efficacia della sospensione del trattamento anti-fratturativo nei pazienti con frattura da fragilità. Sono stati individuati 6 records (5 studi osservazionali e una review sistematica da cui è stato considerato un ulteriore studio osservazionale) per rispondere al quesito d'interesse. Sulla base di quanto già riportato nel dominio dei costi, di seguito i principali risultati sulla costo-efficacia. Lo studio di Hiligsmann 2010 (Belgio) vuole evidenziare l'impatto dell'aderenza al farmaco sui costi sanitari e sul rapporto costo-efficacia dei bifosfonati orali rispetto a nessun trattamento. È mostrato come il costo della terapia derivante da una migliore compliance superi i costi evitati per il trattamento delle fratture osteoporotiche (causate dalla mancata compliance alla terapia). Inoltre, lo studio di Earnshaw 2007 (USA) mostra come siano state evitate più fratture (rispetto a nessun trattamento) con i bisfosfonati assunti mensilmente (58,1 per 1000 donne trattate) che settimanalmente (33,8 per 1000 donne trattate), con conseguente riduzione dei costi di gestione delle fratture per donna ($ 7317 e $ 7548, rispettivamente). A causa della diminuzione nell'insorgenza delle fratture, i pazienti osservano un aumento degli anni di vita e dei QALY guadagnati.	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

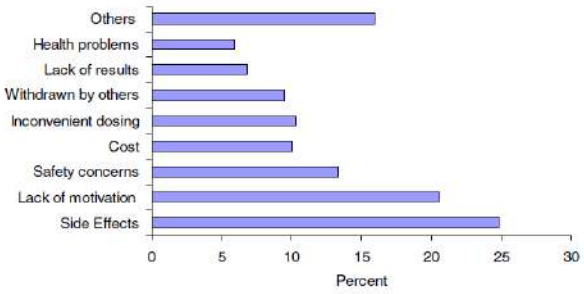
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ● Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Non sono stati identificati studi relativi al contesto internazionale e italiano. Nessun impatto.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane. Sono stati individuati 981 records. Sono stati considerati eleggibili per la valutazione dell'accettabilità 6 records. Nonostante l'efficacia dei farmaci anti-fratturativi (bifosfonati orali) sia stata dimostrata, il loro beneficio terapeutico è compromesso dalla scarsa compliance e persistenza (Sheehy 2009, Soong 2013, Ganda 2014). Nello studio di Rossini 2006 l'insorgenza di effetti indesiderati, l'insufficiente motivazione e la paura di sperimentare eventi avversi emergono come principali ragioni della discontinuità del trattamento da parte dei pazienti, come mostrato nella seguente figura.	

Fig. 1 Reasons for discontinuation



Nello stesso studio viene mostrato come i rischi relativi alla storia medica influenzino la discontinuità o la bassa compliance del paziente: sembrano favorire la discontinuità la menopausa precoce (non significativo), misurazioni dell'osso non immediatamente disponibili, trattamento con benzodiazepine e gastro-protettori (significativi; questi ultimi tre fattori sembrano influenzare significativamente anche la bassa compliance. Al contrario, si è stata riscontrata una significativa maggiore persistenza al trattamento nei pazienti con precedenti fratture vertebrali, a cui è stata diagnosticata l'osteoporosi (T-score < -2.5), trattati con farmaci corticosteroidi e anti-infiammatori, e una significativa maggiore compliance al trattamento nei pazienti con menopausa precoce, storia familiare di osteoporosi, diagnosi personale di osteoporosi.

Table 5 Medical history and relative risk (RR) of discontinuation or low compliance (<50% drug taken). Multiple logistic regression analysis with data adjusted for treatment type

Variables	*n* (%)	RR for discontinuation (5–95% confidence interval)	RR for low compliance (5–95% confidence interval)
Early menopause	2160 (21.9)	1.080 (96–1.23)	0.83* (0.73–0.95)
Family history for osteoporosis	1312 (13.3)	0.950 (82–1.10)	0.75* (0.48–0.98)
Prevalent sine fracture	1703 (17.3)	0.64* (0.43–0.82)	0.70* (0.61–0.80)
Bone measure not readily available	2032 (20.6)	1.28* (1.05–1.59)	1.51* (1.22–1.85)
Osteoporosis (T-score <−2.5)	4307 (43.7)	0.68* (0.56–0.82)	0.74* (0.62–0.88)
Corticosteroid therapy	640 (6.5)	0.69* (0.37–0.95)	0.82 (0.66–1.01)
Anti-inflammatory therapy	1411 (14.3)	0.84* (0.65–0.99)	0.92 (0.80–1.06)
Benzodiazepin treatment	639 (6.5)	1.36* (1.23–1.45)	1.12 (0.92–1.36)
Gastro-protection therapy	1088 (11.0)	1.24* (1.11–1.34)	1.17* (1.00–1.37)

*$p<0.05$

Inoltre, nello studio di Pepe 2019 sono stati investigati i fattori correlati alla continuità del trattamento anti-fratturativo, sottoponendo ai soggetti trattati a lungo termine (più di 5 anni) con alendronato un questionario per constatare la buona aderenza al trattamento, le percezioni, le paure, i problemi economici e gli effetti collaterali legati alla terapia con alendronato. Ai pazienti che hanno interrotto la terapia è stato sottoposto un secondo questionario per valutare i motivi dell'interruzione. Dai risultati emerge come l'educazione e la consapevolezza della malattia siano altamente associate alla buona aderenza al trattamento prescritto, mentre il peggioramento dello stato di salute è risultato uno dei motivi principali che favorivano l'interruzione del trattamento. Ciò, sottolinea quanto la scarsa conoscenza delle complicanze dell'osteoporosi, come le rifratture, possa influenzare la continuità del trattamento, il che dovrebbe prontamente allertare i medici. Difatti, le preoccupazioni sulla sicurezza, come la

paura di una possibile osteonecrosi della mandibola durante le procedure dentistiche, potrebbe indurre i pazienti a interrompere il trattamento. Al contrario, una corretta informazione offerta ai pazienti tenderebbe a ridurre questo fenomeno.

Un ruolo importante sulla compliance o sulla discontinuità alle terapie prescritte sembra essere ricoperto anche dalla modalità di erogazione e somministrazione del farmaco stesso. A tal proposito è stato analizzato lo studio di Adachi 2007, dove, in pazienti con precedenti fratture da fragilità, l'accettabilità relativa alla somministrazione della terapia con teriparatide mediante iniezione sottocutanea è stata valutata tramite un questionario a scelta multipla ("molto facile"; "abbastanza facile"; "piuttosto difficile" e "molto difficile") sottoposto al paziente a 3, 6 e 18 mesi. Sia dal punto di vista dell'aderenza che della difficoltà nell'auto-somministrazione, l'iniezione con penna di teriparatide risultava ben tollerata. Lo studio di Chesser 2016 volto a valutare la modalità di somministrazione tramite iniezione sottocutanea di PTH per 6 settimane rispetto alle cure standard (Lineeguida NICE) in over 60enni con frattura trocanterica, ha mostrato come, a seguito di un corso di insegnamento della tecnica di iniezione, l'intervento risultasse accettabile e fattibile, e di conseguenza la compliance e l'aderenza al farmaco alte. Anche nello studio di Kendler 2014, volto a valutare le percezioni, e la conseguente aderenza al trattamento, nelle donne in post-menopausa con, o a rischio di osteoporosi, a cui è somministrato denosumab sottocutaneo ogni 6 mesi per un anno seguito da alendronato orale una volta alla settimana per un anno o viceversa, è stato sottoposto ai pazienti il questionario Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) all'entrata nello studio, a 6, 12, 18 e a 24 mesi. Dai risultati è emerso come i partecipanti avessero maggiori percezioni positive e preferissero il trattamento con sottocutaneo ogni 6 mesi con denosumab rispetto alla somministrazione settimanale orale di alendronato, e avessero. Queste percezioni sono risultate associate anche a una migliore aderenza.

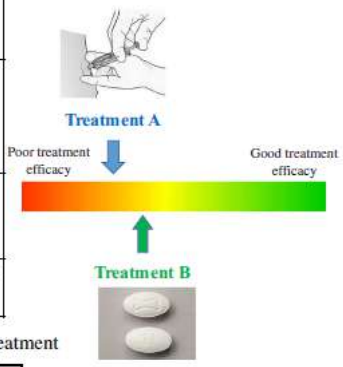
Tuttavia, un risultato contrario è stato mostrato dallo studio di Si 2019, in cui è stato sottoposto ai pazienti un questionario che considerava quattro domini quali l'efficacia del trattamento nel ridurre il rischio di frattura, i costi annuali, gli effetti negativi del trattamento e la modalità di somministrazione. Come mostrato nella seguente figura, ai pazienti è stato, inoltre, chiesto di scegliere tra tre ipotetici regimi terapeutici: compressa orale settimanale, iniezione sottocutanea ogni 6 mesi, oppure "nessun trattamento".

Fig. 1 A choice set in the discrete choice experiment. Patients were asked to choose between hypothetical treatments A and B; they could also choose "No treatment" if they did not like any of the treatments. One RMB Yuan = 0.15 US dollars in 2018

	Treatment A	Treatment B
Mode of administration	6-month subcutaneous injection	Weekly oral tablet
Adverse effects of treatment (1 in 50 patients would suffer the adverse effect)	Gastro-intestinal disorders	Flu-like symptoms
Treatment efficacy in reducing the risk of fracture	30%	40%
Out-of-pocket cost per year	520 Yuan per annum	26,000 Yuan per annum

Which treatment would you choose? Treatment A ☐ Treatment B ☐ No treatment ☐

(Tick one box only)



	Dallo studio è emerso come i pazienti con una storia di frattura mostrassero una preferenza significativamente più forte (p <0,05) per le compresse orali settimanali, rispetto all'iniezione sotto-cutanea ogni 6 mesi. Infine, è stato analizzato lo studio di Fraenkel 2006, in cui i pazienti con osteoporosi reclutati sono stati sottoposti prima a una sessione educativa rispetto alla fisiopatologia dell'osteoporosi e le sue complicanze, le cui informazioni si basavano su materiali informativi pubblicati dalla National Osteoporosis Foundation, poi a un questionario in modo da esprimere le loro preferenze rispetto la via di somministrazione, la riduzione del rischio assoluto di fratture vertebrali o del femore prossimale oltre cinque anni, ed il rischio di eventi avversi gastrointestinali o reazioni all'infusione rispetto al trattamento con bifosfonati orali assunti una volta alla settimana, bifosfonati somministrati per via endovenosa ogni 3 mesi o una volta all'anno, o rhPTH sottocutaneo. Dai risultati non sono emerse differenze significative sulle preferenze considerando la storia di fratture o la possibile preoccupazione riguardo a future fratture.	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane. Sono stati individuati 981 records. Nessun record è stato considerato eleggibile per la valutazione della fattibilità.	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	**Nessuna importante incertezza o variabilità**			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Grandi risparmi**	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	**Aumenta l'equità**	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

CONCLUSIONI

	Rifrattura	**Mortalità**	**Qualità della vita**	**Eventi avversi**
ADERENZA Scenario 1	Si osserva una riduzione del rischio di rifrattura vertebrale, non vertebrale e di qualsiasi rifrattura pari rispettivamente al 26%, 58% e 18%. *Qualità: Molto bassa*	Si osserva una riduzione del rischio di rifrattura non vertebrale del 19%. *Qualità: Bassa*	Non si mostrano differenze significative nei due gruppi rispetto alla qualità della vita. *Qualità: Moderata*	
ADERENZA Scenario 2	Si osserva una riduzione del rischio di rifrattura non vertebrale del 19%. *Qualità: Bassa*			
PERSISTENZA Scenario 1	Si osserva una chiara riduzione del rischio di rifrattura del 15%. *Qualità: Bassa*			
PERSISTENZA Scenario 2	Non emerge una riduzione significativa del rischio di rifrattura.	Non si mostra una riduzione significativa del rischio di mortalità.		

	Qualità: Molto bassa	*Qualità: Molto bassa*	
PERSISTENZA Scenario 3	Si osserva una riduzione significativa del rischio di rifrattura non vertebrale del 63%; non si rilevano benefici per la rifrattura vertebrale o per qualsiasi rifrattura. *Qualità: Moderata*		Non mostra una chiara riduzione del rischio di eventi avversi. *Qualità: Bassa*
INTERMITTENZA	Non si mostra una chiara riduzione del rischio di rifrattura. *Qualità: Moderata*		Non si mostra una chiara riduzione del rischio di eventi avversi *Qualità: Moderata*

Raccomandazione

5.1 Si suggerisce ai professionisti sanitari di monitorare e incentivare l'alta aderenza e la persistenza al trattamento anti-fratturativo nei pazienti con frattura da fragilità [raccomandazione condizionata, qualità delle prove moderata].

5.2 Nei pazienti con frattura da fragilità ad alto rischio di rifrattura, salvo che per gravi effetti avversi, si suggerisce di non interrompere il trattamento antifratturativo, sia esso definitivo o temporaneo [raccomandazione condizionata, qualità delle prove moderata].

5.3 Si suggerisce che la riduzione del dosaggio o la sospensione temporanea di un trattamento a lungo termine con bisfosfonati sia valutata dallo specialista solamente quando le condizioni a lungo termine siano migliorate dal trattamento farmacologico e fino a una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio [raccomandazione condizionata, qualità delle prove moderata].

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l’implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Bibliografia

Adachi JD, Hanley DA, Lorraine JK, Yu M. Assessing compliance, acceptance, and tolerability of teriparatide in patients with osteoporosis who fractured while on antiresorptive treatment or were intolerant to previous antiresorptive treatment: an 18-month, multicenter, open-label, prospective study. Clin Ther. 2007 Sep;29(9):2055-67. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.09.024. PMID: 18035204.

Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S (2007) Discontinuation of antiresorptive therapies: a comparison between 1998–2001 and 2002–2004 among osteoporotic women. J Clin Endocrinol Metab 92(3):887–894

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA (2004) Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 350 (12):1189–1199

Cadarette SM, Solomon DH, Katz JN, Patrick AR, Brookhart MA. Adherence to osteoporosis drugs and fracture prevention: no evidence of healthy adherer bias in a frail cohort of seniors. Osteoporos Int. 2011 Mar;22(3):943-54. doi: 10.1007/s00198-010-1309-z. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20532481; PMCID: PMC3277855.

Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004 Aug;19(8):1241-9. doi: 10.1359/JBMR.040325. Epub 2004 Mar 29. PMID: 15231010.

Chesser TJ, Fox R, Harding K, Halliday R, Barnfield S, Willett K, Lamb S, Yau C, Javaid MK, Gray AC, Young J, Taylor H, Shah K, Greenwood R. The administration of intermittent parathyroid hormone affects functional recovery from trochanteric fractured neck of femur: a randomised prospective mixed method pilot study. Bone Joint J. 2016 Jun;98-B(6):840-5. doi: 10.1302/0301-620X.98B6.36794. PMID: 27235530; PMCID: PMC4911544.

Cotté, F. E., & De Pouvourville, G. (2011). Cost of non-persistence with oral bisphosphonates in post-menopausal osteoporosis treatment in France. BMC health services research, 11(1), 151.

Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM (2007) A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. Osteoporos Int 18(8):1023–1031.

Curtis JR, Delzell E, Chen L, et al. The relationship between bisphosphonate adherence and fracture: is it the behavior or the medication? Results from the placebo arm of the fracture intervention trial. J Bone Miner Res. 2011;26(4):683-688. doi:10.1002/jbmr.274.

Earnshaw SR, Graham CN, Ettinger B, Amonkar MM, Lynch NO, Middelhoven H. Cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for women with postmenopausal osteoporosis: implications of improved persistence with less frequently administered oral bisphosphonates. Curr Med Res Opin. 2007 Oct;23(10):2517-29. doi: 10.1185/030079907X226339. PMID: 17825128.

Fraenkel L, Gulanski B, Wittink D. Patient treatment preferences for osteoporosis. Arthritis Rheum. 2006 Oct 15;55(5):729-35. doi: 10.1002/art.22229. PMID: 17013870; PMCID: PMC1626097.

Francis RM, Anderson FH, Torgerson DJ. A comparison of the effectiveness and cost of treatment for vertebral fractures in women. Br J Rheumatol. 1995 Dec;34(12):1167-71. doi: 10.1093/rheumatology/34.12.1167. PMID: 8608360.

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. 2014 Apr;25(4):1345-55. doi: 10.1007/s00198-013-2610-4. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24445732.

Hiligsmann M, Rabenda V, Gathon HJ, Ethgen O, Reginster JY. Potential Clinical and Economic Impact of Nonadherence with Osteoporosis Medications. Calcif Tissue Int. 2010 Mar;86(3):202-210. doi: 10.1007/s00223-009-9329-4. Epub 2010 Jan 10. PMID: 20063188.

Hiligsmann M, Rabenda V, Bruyère O, Reginster JY. The clinical and economic burden of non-adherence with oral bisphosphonates in osteoporotic patients. Health Policy. 2010 Jul;96(2):170-7. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.01.014. Epub 2010 Feb 13. PMID: 20153543.

Hiligsmann M, Evers SM, Ben Sedrine W, Kanis JA, Ramaekers B, Reginster JY, Silverman S, Wyers CE, Boonen A. A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis. Pharmacoeconomics. 2015 Mar;33(3):205-24. doi: 10.1007/s40273-014-0231-1. PMID: 25377850.

Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) [corrected]. The Upper Extremity Collaborative Group (UECG). Am J Ind Med. 1996 Jun;29(6):602-8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0274(199606)29:6<602::AID-AJIM4>3.0.CO;2-L. Erratum in: Am J Ind Med 1996 Sep;30(3):372. PMID: 8773720.

ISPOR (2003) Health care cost, quality, and outcomes

Kendler DL, Macarios D, Lillestol MJ, Moffett A, Satram-Hoang S, Huang J, Kaur P, Tang ET, Wagman RB, Horne R. Influence of patient perceptions and preferences for osteoporosis medication on adherence behavior in the Denosumab Adherence Preference Satisfaction study. Menopause. 2014 Jan;21(1):25-32. doi: 10.1097/GME.0b013e31828f5e5d. PMID: 23676636.

Lydick E, Zimmerman SI, Yawn B, Love B, Kleerekoper M, Ross P, Martin A, Holmes R. Development and validation of a discriminative quality of life questionnaire for osteoporosis (the OPTQoL). J Bone Miner Res. 1997 Mar;12(3):456-63. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.3.456. PMID: 9076589.

Lindsay R, Burge RT, Strauss DM (2005) One year outcomes and costs following a vertebral fracture. Osteoporos Int 16(1):78–85

Majumdar SR, Johnson JA, Lier DA, Russell AS, Hanley DA, Blitz S, Steiner IP, Maksymowych WP, Morrish DW, Holroyd BR, Rowe BH. Persistence, reproducibility, and cost-effectiveness of an intervention to improve the quality of osteoporosis care after a fracture of the wrist: results of a controlled trial. Osteoporos Int. 2007 Mar;18(3):261-70. doi: 10.1007/s00198-006-0248-1. Epub 2006 Nov 4. PMID: 17086470.

McAlister FA, Ye C, Beaupre LA, Rowe BH, Johnson JA, Bellerose D, Hassan I, Majumdar SR. Adherence to osteoporosis therapy after an upper extremity fracture: a pre-specified substudy of the C-STOP randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):127-134. doi: 10.1007/s00198-018-4702-7. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30232538.

McClung MR (2000) Bisphosphonates in osteoporosis: recent clinical experience. Expert Opin Pharmacother 1(2):225–238

Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson RD, Hoseyni MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH 3rd. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. Am J Med. 1997 Dec;103(6):468-76. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00278-7. Erratum in: m J Med 1998 Jun;104(6):608. PMID: 9428829.

Pepe J, Cipriani C, Cecchetti V, Ferrara C, Della Grotta G, Danese V, Colangelo L, Minisola S. Patients' reasons for adhering to long-term alendronate therapy. Osteoporos Int. 2019 Aug;30(8):1627-1634. doi: 10.1007/s00198-019-05010-w. Epub 2019 May 14. PMID: 31089764.

Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, Adami S; Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. Osteoporos Int. 2006;17(6):914-21. doi: 10.1007/s00198-006-0073-6. Epub 2006 Mar 15. PMID: 16538553.

Sheehy O, Kindundu C, Barbeau M, LeLorier J. Adherence to weekly oral bisphosphonate therapy: cost of wasted drugs and fractures. Osteoporos Int. 2009 Sep;20(9):1583-94. doi: 10.1007/s00198-008-0829-2. Epub 2009 Jan 20. PMID: 19153677.

Si L, Tu L, Xie Y, Palmer AJ, Gu Y, Zheng X, Li J, Lv Q, Qi J, Lin Z, Chen M, Gu J, Hiligsmann M. Chinese patients' preference for pharmaceutical treatments of osteoporosis: a discrete choice experiment. Arch Osteoporos. 2019 Jul 31;14(1):85. doi: 10.1007/s11657-019-0624-z. PMID: 31367860.

Silverman SL, Gold DT. Healthy users, healthy adherers, and healthy behaviors? J Bone Miner Res. 2011 Apr;26(4):681-2. doi: 10.1002/jbmr.384. PMID: 21433070.

Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006;333(7557):15. doi:10.1136/bmj.38875.675486.55.

Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S (2006) Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 81(8):1013–1022

Soong YK, Tsai KS, Huang HY, Yang RS, Chen JF, Wu PC, Huang KE. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. Osteoporos Int. 2013 Feb;24(2):511-21. doi: 10.1007/s00198-012-1984-z. Epub 2012 May 16. PMID: 22588182.

Ström O, Landfeldt E, Garellick G. Residual effect after oral bisphosphonate treatment and healthy adherer effects--the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). Osteoporos Int. 2015 Jan;26(1):315-25. doi: 10.1007/s00198-014-2900-5. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25297890.

Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care. 1996 Mar;34(3):220-33. doi: 10.1097/00005650-199603000-00003. PMID: 8628042.

Approfondimento: Osteonecrosi della mascella

Definizione

Nel 2014, l'**AAOMS** (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) (Ruggiero 2014) ha redatto un Position Paper con l'obiettivo di ridefinire l'osteonecrosi della mascella correlato all'uso dei farmaci anti-fratturativi (osteonecrosis of the jaw o ONJ) e confrontare i rischi ed i benefici di tali farmaci al fine di facilitare il processo decisionale dei professionisti sanitari. Come dichiarato dall'AAOMS (Ruggiero 2014), i chirurghi orali e maxillo-facciali dovrebbero segnalare l'**esposizione dell'osso necrotico nella regione maxillo-facciale** nei pazienti trattati con bisfosfonati o altri agenti anti-riassorbitivi, se presenti le seguenti caratteristiche:

1. trattamento in corso o precedente con agenti anti-riassorbitivi o anti-angiogenici;
2. osso esposto o che può essere sondato attraverso una fistola intra-orale o extra-orale nella regione maxillo-facciale da più di otto settimane;
3. nessuna storia di radioterapia o evidente malattia metastatica alla mascella.

La task force istituita dall'**ASBMR** (American Society for Bone and Mineral Research (Khosla 2007)), per comprendere le complicanze derivanti dalla somministrazione di bifosfonati (BP), non ha mostrato una relazione causale tra somministrazione di BP e rischio di ONJ. È stato identificato un periodo di 8 settimane in cui la maggior parte dei traumi, delle estrazioni dentali e delle procedure chirurgiche orali dovrebbero portare alla chiusura dei tessuti molli ed alla non esposizione ossea. Al contrario, nel caso in cui la lesione sia spontanea o non ci sia anamnesi relativa alla sua durata, le 8 settimane inizierebbero dal momento in cui viene identificata la porzione ossea esposta. Ciò è confermato dall'**American Association of Clinical Endocrinologists' Medical Guidelines for Practice** (Camacho 2020), che stabilisce che l'esposizione ossea nella regione maxillo-facciale, identificata dall'operatore sanitario entro 8 settimane, debba essere classificata come ONJ.

Di recente, la **task force Europea** ha riunito un gruppo multidisciplinare di ricercatori clinici con interesse speciale per la diagnosi e la gestione di ONJ (Schiodt 2019). È stato reso noto come, sebbene sia stato fondamentale l'aggiornamento dell'AAOMS, i pazienti senza esposizione ossea e fistole continuino a essere esclusi dalla definizione dell'ONJ. Vi è così urgenza di ampliarne la definizione in modo da comprendere le altre manifestazioni di ONJ per diagnosticare e trattare i pazienti, ed anche includerli correttamente negli studi clinici ed epidemiologici (Schiodt 2019). Inoltre, il gruppo ha suggerito come non sia necessario il requisito di osservazione di 8 settimane rispetto alla manifestazione ONJ dato che circa un terzo o metà dei soggetti manifesta ONJ senza aver subito estrazione dentale o altri traumi (Schiodt 2019).

Inoltre, la **SIPMO** (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale) (Campisi 2020), definisce l'ONJ come distruzione dell'osso che colpisce la mandibola e la mascella, da diagnosticare e valutare con radiografie, indipendentemente dall'esposizione di osso necrotico o no (fistola) per più di 8 settimane.

La **localizzazione** quasi esclusiva dell'osteonecrosi alle **ossa mascellari** è dovuta a: alterazione del rimodellamento osseo o sovra soppressione del riassorbimento osseo (dato che i farmaci anti-riassorbitivi possono inibire il differenziamento e la funzionalità degli osteoclasti, aumentandone l'apoptosi), inibizione dell'angiogenesi (l'osteonecrosi provoca un'interruzione dell'apporto vascolare o necrosi avascolare), microtrauma, soppressione dell'immunità innata o acquisita, carenza di vitamina D, tossicità da parte dei BP nei tessuti molli e infiammazione o infezione (sono stati identificati fattori di rischio del cavo orale quali batteri, funghi e virus) (Ruggiero 2014).

Table 1. Drug-related, systemic and local risk factors of Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ).

Risk Factor		
Drug-Related	**Systemic**	**Local**
Product (Antiresorptive/antiangiogenic drug) Route of administration (po, sc, iv, im) Cumulative dosage Duration of treatments Supportive care (e.g., chemotherapy, steroids, thalidomide)	Underlying disease (solid tumors, multiple myeloma, osteoporosis) Comorbidity (e.g., diabetes, rheumatoid arthritis, hypocalcemia, hyperparathyroidism) Lifestyle (e.g., smoking)	Dental/periodontal infection Peri-implantitis Oral surgeries (e.g., dental extractions) Unfitting removable dentures Anatomical conditions (e.g., torus, exostosis, pronounced mylohyoid ridge)

da "Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, Lo Muzio L, Marcianò A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchetti C, Bedogni A. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 18;17(16):5998. doi: 10.3390/ijerph17165998. PMID: 32824826; PMCID: PMC7460511."

L'ONJ viene stratificato secondo un **sistema di stadiazione** utile a classificare i pazienti che assumono un agente anti-riassorbitivo secondo la severità della propria condizione clinica. Lo stadio 0 include soggetti con sintomi aspecifici o anomalie cliniche e radiografiche (Ruggiero 2014). L'AAOMS definisce come pazienti a rischio, individui che non presentano sintomi e apparente necrosi ossea. Seguono gli stadi 1, 2, 3 che includono soggetti con esposizione dell'osso necrotico o fistole che sondano l'osso in, rispettivamente, assenza, presenza o forte presenza di infezione, più ulteriore aggravamento (quale estensione dell'esposizione dell'osso in necrosi). Data la progressione verso uno stadio più grave della malattia, l'AOOMS raccomanda uno stretto monitoraggio, e l'attuazione dei primi interventi quali la somministrazione della terapia antibiotica (stadio 2) e la resezione (stadio 3) (Ruggiero 2014).

TABLE 1 Staging of MRONJ. After (Ruggiero et al., 2014)

MRONJ[a] Staging
At-risk category No apparent necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV bisphosphonates
Stage 0 No clinical evidence of necrotic bone, but non-specific clinical findings, radiographic changes, and symptoms
Stage 1 Exposed and necrotic bone, or fistulae that probe to bone, in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection
Stage 2 Exposed and necrotic bone, or fistulae that probe to bone, associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone with or without purulent drainage
Stage 3 Exposed and necrotic bone or a fistula that probes to bone in patients with pain, infection, and one or more of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone (i.e., inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus, and zygoma in the maxilla), resulting in pathologic fracture, extraoral fistula, oral antral/oral–nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible of sinus floor

[a]Exposed or probable bone in the maxillofacial region without resolution for >8 weeks in patients treated with an anti-resorptive and/or an anti-angiogenic agent who have not received radiation therapy to the jaws.

da "Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, Herlofson BB, Ristow O, Kofod T. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. Oral Dis. 2019 Oct;25(7):1815-1821. doi: 10.1111/odi.13160. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31325201."

Fattori di rischio

I fattori di rischio correlati allo sviluppo di ONJ riguardano: età, genere, condizioni mediche e farmaci concomitanti (estrogeni, glucocorticoidi, altri), fattori scheletrici (come bassa BMD), fattori di rischio per la salute dentale (come igiene dentale, traumi, malattia parodontale e xerostomia, nonché pH salivare, proteine e flora orale) (Khosla 2007).

Ulteriori **fattori di rischio** che possono aumentare la frequenza dell'ONJ riguardano l'assunzione di altri farmaci per cui si distinguono le indicazioni terapeutiche (osteoporosi/osteopenia e neoplasie) e la tipologia di farmaci (BP e non BP, come altri anti-riassorbitivi o anti-angiogenici):

- Tra i pazienti oncologici arruolati in studi clinici, il rischio di ONJ nei controlli (gruppi placebo) varia dallo 0% allo 0,019% (0-1,9 casi per 10.000 pazienti oncologici), mentre negli esposti a **zolendronato** risulta essere 50 e 100 volte superiore. In più, nei pazienti con osteoporosi trattati con zolendronato o denosumab, il rischio di ONJ (0,017 - 0,04%) si avvicina al rischio di ONJ dei pazienti assegnati al placebo (0% - 0,02%).
- Rispetto ai malati di cancro che ricevono un **trattamento anti-riassorbitivo**, il rischio di ONJ per i pazienti osteoporotici esposti a farmaci anti-riassorbitivi è circa 100 volte inferiore. La durata del trattamento con BP o terapia anti-riassorbitiva continua a essere un fattore di rischio per lo sviluppo di ONJ. In pazienti osteoporotici che assumono BP, la prevalenza di ONJ aumenta nel tempo da quasi 0 al basale allo 0,21% dopo quattro o più anni di esposizione. Inoltre, il rischio di ONJ è superiore in pazienti oncologici che assumono BP per endovena rispetto a pazienti osteoporotici che assumono BP orali (Singh 2020). In generale, coloro che ricevono una terapia anti-riassorbitiva per l'osteoporosi sono a rischio di sviluppare ONJ, ma in misura molto minore rispetto a quelli trattati con terapia **anti-riassorbitiva endovenosa** (Lo 2010). Tuttavia come recentemente affermato dalla task force Europea (Schiodt 2019), la somministrazione endovenosa di BP non dovrebbe essere automaticamente considerato un indicatore di rischio elevato di ONJ (ad esempio, pazienti osteoporotici che ricevono BP per endovena ogni anno con basso dosaggio cumulativo presentano di conseguenza un basso rischio di ONJ). Inoltre, un paziente trattato con denosumab, altro trattamento anti-riassorbitivo che blocca l'attivazione degli osteoclasti mediata dal recettore e non mostra affinità di legame per la matrice ossea (Kunchur 2009), dopo una precedente somministrazione di BP, dovrebbe essere classificato secondo il profilo di rischio ONJ degli individui trattati con BP (Campisi 2020).

Lo sviluppo di ONJ può anche essere correlato alla **chirurgia dente-alveolare** come l'estrazione dentaria o altre procedure (quali il posizionamento di impianti o procedure parodontali) con un rischio di ONJ dello 0,5% (Kunchur 2009). Difatti, l'estrazione dentale o il trauma associato possono aumentare significativamente il rischio di ONJ in pazienti con osteoporosi post-menopausale da 1 su 10.000-100.000 a 1 su 300 (Fujieda 2020). Tuttavia, la task force Europea dichiara che la rimozione chirurgica dell'osso necrotico in pazienti con ONJ possa prevenire un'ulteriore progressione della malattia necrotica (Schiodt 2019).

Infine, i pazienti a rischio o con ONJ possono presentare **altre condizioni cliniche** da non confondere con ONJ (Ruggiero 2014). Condizioni diagnosticate erroneamente possono includere, ma non sono limitate a: osteite alveolare, sinusite, gengivite/parodontite, carie, patologia periapicale, lesione fibro-ossea, sarcoma, osteomielite sclerosante cronica e disturbi temporo-mandibolari (Ruggiero 2014).

Nonostante non esistano sufficienti dati a supporto, eventi rari quali l'osteonecrosi delle ossa mascellari o le fratture atipiche del femore possono essere associati ad assunzioni prolungate dei farmaci antiriassorbitivi. Le fratture atipiche, o fratture che si verificano lungo la diafisi del femore, sede non tipica per l'osteoporosi, possono infatti verificarsi dopo lunghi periodi (anni) di terapia con farmaci antiriassorbitivi e in pazienti con condizioni predisponenti, quali altre malattie concomitanti o uso di particolari farmaci. Pertanto, a causa della possibile manifestazione di tali effetti collaterali in caso di assunzione prolungata, il periodo di somministrazione dovrebbe essere attentamente monitorato dai professionisti sanitari sulla base del rischio di frattura del paziente.

Vacanza terapeutica

Il concetto di **VACANZA FARMACOLOGICA** in individui trattati con BP orali o denosumab, e che richiedono estrazioni dentali è un'area fortemente dibattuta, a causa dei pochi dati a supporto delle attuali raccomandazioni.

L'**ASBMR** consiglia, per individui che hanno assunto BP orale a lungo termine (empiricamente definita come> 3 anni) (Khosla 2007) l'interruzione dei BP pre/post- procedura odontoiatrica invasiva, anche se non ci sono dati a supporto per la sospensione del trattamento (oltre che terapia non chirurgica nei pazienti con malattia parodontale, consenso informato per il posizionamento di impianti dentali, trattamento endodontico preferibile all'estrazione o alla chirurgia periapicale).

Nel 2011 il **Council on Scientific Affairs dell'ADA** ha suggerito che, pazienti a minor esposizione cumulativa a BP (<2 anni) o denosumab, potessero continuare la terapia anti-riassorbitiva durante un trattamento dentale invasivo (Hellstein 2011). Una **task force internazionale dell'ONJ** ha raccomandato la vacanza farmacologica in pazienti a più alto rischio di ONJ, compresi quelli con una maggiore esposizione cumulativa ai BP (> 4 anni) e fattori di rischio concomitanti come artrite reumatoide, precedente o attuale esposizione a glucocorticoidi, diabete e fumo (Khan 2013). In un documento di sintesi del 2011 incentrato sulla sicurezza a lungo termine della terapia con BP per l'osteoporosi, l'**FDA** ha stabilito che "non erano disponibili dati sostanziali per stabilire l'inizio e la durata di una vacanza farmacologica." (Ruggiero 2014). Pertanto, **Damm e Jones** hanno proposto diverse alternative per pazienti trattati con BP che richiedono un trattamento odontoiatrico invasivo. Sebbene non ci siano studi a sostegno di queste raccomandazioni, il loro approccio si basa sulla fisiologia ossea e sulla farmacocinetica dei farmaci anti-riassorbitivi. Poiché, il 50% dei BP subisce l'escrezione renale, il principale serbatoio di BP è l'osteoclasto la cui durata di vita è di 2 settimane. Di conseguenza, la maggior parte del BP libero nel siero sarebbe estremamente bassa 2 mesi dopo l'ultima dose di BP orale, periodo ritenuto adeguato prima di una procedura dentale invasiva (Damm 2013).

Il Position Paper dell'**AAOMS** riconosce così che vi siano pochi dati utili a supportare o confutare i benefici di una vacanza farmacologica per i pazienti osteoporotici che ricevono una terapia anti-riassorbitiva, tuttavia, pazienti con esposizione prolungata (> 4 anni) potrebbero trarne beneficio (Ruggiero 2014). All'inizio del trattamento anti-riassorbitivo, i pazienti osteoporotici devono essere istruiti sui potenziali rischi di ONJ poiché è probabile che la terapia anti-riassorbitiva superi i 4 anni di trattamento (Ruggiero 2014). Per quei pazienti che hanno assunto un BP orale per meno di quattro anni e hanno anche assunto corticosteroidi o farmaci anti-angiogenici in concomitanza, il medico deve essere contattato per prendere in considerazione la sospensione del BP orale (vacanza farmacologica) almeno due mesi prima della chirurgia orale, se le condizioni sistemiche lo consentono e senza ripresa dell'anti-riassorbitivo fino a guarigione ossea (Ruggiero 2014). Allo stesso modo, negli individui che hanno assunto un BP orale per più di quattro anni con o senza terapia medica concomitante**,** si dovrebbe considerare la sospensione dell'anti-riassorbitivo per i due mesi antecedenti la chirurgia orale, se le condizioni sistemiche lo consentono. Anche in questo caso, il BP non dovrebbe essere ripreso fino a quando non sia avvenuta la guarigione ossea (Ruggiero 2014).

La **SIPMO** (Campisi 2020) afferma che la sospensione del BP può essere considerata la settimana antecedente le procedure chirurgiche, con ripresa della somministrazione una volta completato il processo di guarigione dei tessuti orali (almeno 4-6 settimane dopo l'intervento). Nei pazienti trattati con denosumab è possibile sfruttare la farmacocinetica per definire l'intervallo di tempo in cui mettere in atto un trattamento invasivo con condizioni dentali/parodontali non critiche. Questa "finestra" è di circa 2 mesi, idealmente 5 mesi dopo l'ultima dose di denosumab con termine l'inizio del 7° mese. Pertanto, gli effetti anti-riassorbitivi di denosumab dovrebbero essere per lo più dissipati entro 6 mesi dalla sospensione del farmaco. Tuttavia, non ci sono studi per supportare o confutare la strategia di interruzione della terapia con denosumab per la prevenzione o il trattamento di ONJ (Kunchur 2009). Il documento prodotto dalla SIPMO, evidenzia come la sospensione di denosumab sia correlato nei successivi 3-6 mesi, al rebound del rischio di frattura, particolarmente nei pazienti ad alto rischio di frattura (Campisi 2020). Infine, un paziente trattato con denosumab, a seguito di precedente

somministrazione di BP, dovrebbe essere classificato nel profilo di rischio ONJ dei pazienti trattati con BP (Campisi 2020).

Drug Suspensions in Osteometabolic Patients

Active Pharmaceutical Ingredient	Last Administrations before Surgical Procedure	Resume Treatment
Bisphosphonates *	At least 1 week before	At least 4–6 weeks after surgical procedures
Denosumab (Prolia®)	No suspension **	

* Only in patients exposed to BPs for more than 3 years or in patients exposed to BPs for less than 3 years but in the presence of other systemic or local risk factors (e.g., concomitant use of corticosteroids, diabetes, and rheumatoid arthritis). ** It is still possible to maximize the pharmacokinetic of Prolia® and identify a time interval in those postponable and non-critical dental/periodontal conditions requiring invasive treatment, and can ideally take place without restrictions. This "delayed dosing window" lasts about 2 months, starts ideally 5 months after the last dose of Prolia® and ends at the beginning of the 7th month.

da "Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, Lo Muzio L, Marcianò A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchetti C, Bedogni A. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 18;17(16):5998. doi: 10.3390/ijerph17165998. PMID: 32824826; PMCID: PMC7460511."

L'**ASBMR** (Khosla 2007) raccomanda la realizzazione di **interventi educativi** rivolti a pazienti osteoporotici trattati con BP orale, rispetto al rischio di ONJ (compreso tra 1 / 10.000 e 1 / 100.000).

Piccoli studi condotti in cliniche odontoiatriche hanno mostrato che i **pazienti con osteoporosi trattati con BP spesso non sono consapevoli della possibilità di reazioni avverse**, inclusa l'osteonecrosi orale (dovuta all'assunzione del farmaco), che potrebbe verificarsi a seguito di procedure dentali invasive. Di conseguenza, i pazienti spesso non informano i loro dentisti rispetto l'assunzione del trattamento per l'osteoporosi (Rotman-Pikielny 2019). Uno studio ha stabilito, tramite compilazione di un questionario, che i pazienti ambulatoriali con osteoporosi o osteopenia avessero una conoscenza limitata dell'associazione tra osteoporosi, trattamento osteoporotico e assistenza sanitaria orale (Rotman-Pikielny 2019). Solo il 45,7% dei pazienti ha riferito che i dentisti erano a conoscenza della loro condizione osteoporotica e solo al 26,1% sono state richieste informazioni sul tipo di trattamento (Rotman-Pikielny 2019). Il 40% ha riferito che il proprio dentista non era a conoscenza della condizione osteoporotica e il 69,1% e il 71,4%, rispettivamente, non è stato esplicitamente interrogato sul tipo o sulla durata del trattamento osteoporotico (Rotman-Pikielny 2019). Inoltre, il 65,1% non sapeva se si rendesse necessaria la sospensione dei farmaci per l'osteoporosi prima dell'inserimento dell'impianto dentale. Tuttavia, indipendentemente dalla comunicazione col paziente, il professionista sanitario potrebbe aver ottenuto le informazioni riguardo l'osteoporosi e gli specifici trattamenti ad esempio tramite accesso diretto alla cartella clinica del paziente (Rotman-Pikielny 2019). Sebbene né il medico né il dentista possano eliminare la possibilità di sviluppare ONJ, visite dentistiche regolari ed il mantenimento di un'eccellente igiene orale sono componenti essenziali nella gestione del rischio (Hellstein 2011).

Future **aree di ricerca** potrebbero interessare: 1) l'analisi dell'emostasi ossea alveolare e della risposta alle terapie anti-riassorbitive; 2) il ruolo di nuovi farmaci anti-angiogenici e loro effetti sulla guarigione dell'osso mascellare; 3) la ricerca farmacogenetica; 4) lo sviluppo di validi strumenti di valutazione del rischio ONJ; 5) gli studi su modelli animali per convalidare le strategie di trattamento e prevenzione esistenti e proposte (Ruggiero 2014).

Bibliografia

Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. Endocr Pract. 2020;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.

Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(16):5998. doi:10.3390/ijerph17165998

Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. Gen Dent. 2013;61(5):33-8. PMID: 23928436.

Fujieda Y, Doi M, Asaka T, et al. Incidence and risk of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) after tooth extraction in patients with autoimmune disease. J Bone Miner Metab. 2020;38(4):581-588. doi: 10.1007/s00774-020-01089-y.

Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc. 2011;142(11):1243-51. doi: 10.14219/jada.archive.2011.0108. PMID: 22041409.

Khan A, Morrison A, Hanley D, et al. International consensus on diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw. Journal of bone and mineral research. 2013;28:111.

Khosla S, Burr D, Cauley J, et al; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2007;22(10):1479-91. doi: 10.1359/jbmr.0707onj.

Kunchur R, Need A, Hughes T, et al. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(6):1167-73. doi: 10.1016/j.joms.2009.02.004.

Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al; Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68(2):243-53. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.050.

Rotman-Pikielny P, Leonenko M, Barzilai L, et al. Patients' knowledge and opinions regarding osteoporosis, osteoporosis treatment, and oral health care. J Am Dent Assoc. 2019;150(10):830-838. doi: 10.1016/j.adaj.2019.05.019. PMID: 31561759.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014;72(10):1938-56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031. Erratum in: J Oral Maxillofac Surg. 2015;73(7):1440. Erratum in: J Oral Maxillofac Surg. 2015;73(9):1879.

Schiodt M, Otto S, Fedele S, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. Oral Dis. 2019;25(7):1815-1821. doi: 10.1111/odi.13160.

Singh M, Gonegandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). J Maxillofac Oral Surg. 2020;19(2):162-167. doi: 10.1007/s12663-019-01211-2.

Riassumendo

Continuità assistenziale – vacanza terapeutica

È razionale interrompere il trattamento in un paziente ad alto rischio di rifrattura optando per la cosiddetta vacanza terapeutica per il rischio di effetti collaterali?

5.1 Si suggerisce ai professionisti sanitari di monitorare e incentivare l'alta aderenza e la persistenza al trattamento antifratturativo nei pazienti con frattura da fragilità.

★★★★☆ Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento

5.2 Nei pazienti con frattura da fragilità ad alto rischio di rifrattura, salvo che per gravi effetti avversi, si suggerisce di non interrompere il trattamento antifratturativo, sia esso definitivo o temporaneo.

★★★★☆ Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento

5.3 Si suggerisce che la riduzione del dosaggio o la sospensione temporanea di un trattamento a lungo termine con bisfosfonati sia valutata dallo specialista solamente quando le condizioni a lungo termine siano migliorate dal trattamento farmacologico e fino a una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio.

★★★★☆ Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento

Evidenze meta-analitiche

	Non aderenti*		Aderenti*	Qualità delle evidenze
Evento	Evento per 1000 persone			
Rifrattura	49	21 in meno	28	★☆☆☆ Molto bassa (4 studi)
Mortalità	271	141 in meno	130	★★☆☆ Bassa (2 studi)

	Non persistenti §		Persistenti §	Qualità delle evidenze
	Evento per 1000 persone			
Rifrattura	76	Non significativo	75	★☆☆☆ Molto bassa (3 studi)
Mortalità	251	Non significativo	210	★☆☆☆ Molto bassa (1 studio)

* *Vengono definiti aderenti a qualsiasi farmaco antifratturativo i soggetti con MPR ≥80% e non aderenti i soggetti con MPR<80%*

§ *Vengono definiti persistenti i soggetti coperti dal trattamento per un periodo superiore a 12 mesi, mentre vengono considerati non persistenti i soggetti con copertura più breve*

Considerazioni individuali

Considerazioni pratiche

- Si raccomanda fortemente ai professionisti sanitari di monitorare e incentivare l'alta aderenza e la persistenza al trattamento antifratturativo nei pazienti con frattura da fragilità.
- La riduzione del dosaggio o la sospensione temporanea di un trattamento a lungo termine con bisfosfonati è valutabile dallo specialista solamente quando le condizioni a lungo termine siano migliorate dal trattamento farmacologico e fino a una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio.

CQ6. Implementazione di modelli di clinical governance

Appendice A. Quesito clinico e strategia di ricerca.

Obiettivo: È sempre opportuno attivare modelli di clinical governance come specifici FLS?	
Popolazione	Pazienti con frattura non derivante da trauma efficiente
Intervento	Modelli di clinical governance quali “nurse-led clinics”, “structured service delivery models”, “fracture liaison service”
Comparatore	Cure standard
Outcomes	Rischio di rifrattura Mortalità Test della BMD Inizio del trattamento anti-osteoporotico Aderenza al trattamento anti-osteoporotico
Esclusione	Pazienti con trauma maggiore
Stringa di ricerca	Databases dal 2013: Medline, Embase, Cochrane Library Lingua: Inglese, Italiano
Valutazione di qualità	Valutazione della qualità metodologica: Newcastle Ottawa Scale per gli studi osservazionali, strumento Cochrane per la valutazione del rischio di bias nei RCT e GRADE.

Review question 6:

8.1–8.3	**10. What is the clinical and cost effectiveness of integrated models of care (which include assessment, identification, treatment and follow up) compared with stand-alone elements for the primary and secondary prevention of fragility fracture?**
	Population: individuals who have suffered a fragility fracture or identified as at increased risk of fracture **Interventions:** nurse-led clinics, structured service delivery models, fracture liaison service, educational materials (eg fracture/osteoporosis guidelines) **Comparisons:** individual osteoporosis services without integration (usual care) **Outcomes:** risk of vertebral/hip/other fracture at end of study/one year/ three years/five years/ 10 years, proportion of patients assessed and treated, adverse effects, incremental cost-effectiveness ratios

Aggiornamento al 17 dicembre 2020

MEDLINE SEARCH: **4166 articoli**

#1:

(((wrist* or colles or radius or articulatio radiocarpea or carpus or carpal or radiocarp* or radial or forearm* or humerus or metacarp* or barton or monteggi* or ulna or ulnar or upper limb* or hip or hips or trochanteric or intertrochanteric or subtrochanteric or femoral neck or femur neck or spine or spinal or vertebra or vertebral or vertebrae or lumbar or shoulder* or glenohumeral or humeroscapular or scapulo humeral or proximal humeral) adj3 fractur*) or (exp hip fractures/ or spinal fractures/ or shoulder fractures/ or osteoporotic fractures/ or exp radius fractures/) or (fractures, bone/ and (exp wrist joint/ or exp spine/ or shoulder/ or shoulder joint/ or hip/))) and (exp osteoporosis/ or (osteoporo* or bone loss*))

#2:

“fragility fracture”[ti] OR “fragility fractures”[ti] OR “low energy fracture”[ti] OR “low energy fractures”[ti] OR “low-energy fracture”[ti] OR “low-energy fractures”[ti] OR “low trauma fracture”[ti] OR “low trauma fractures”[ti] OR “low-trauma fracture”[ti] OR “low-trauma fractures”[ti] OR “low energy trauma”[ti] OR “low-energy trauma”[ti] OR “low level trauma”[ti] OR “low-level trauma”[ti] OR “minor trauma fracture”[ti] OR “minor trauma fractures”[ti] OR “minor-trauma fracture”[ti] OR “minor-trauma fractures”[ti] OR “minor fracture”[ti] OR “minor fractures”[ti] OR “minor-fracture”[ti] OR “minor-fractures”[ti] OR “osteoporotic fracture”[ti] OR “osteoporotic fractures”[ti]

#3:

#1 OR #2

#4
(exp Patient Care Team/) AND fracture*[tiab] AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#5
exp Preventive Health Services/ AND fracture*[tiab] AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#6
((service*[Tiab] or program*[Tiab] or care[Tiab] or model*[Tiab] or intervention*[Tiab] or pathway*[Tiab]) AND (multifaceted[Tiab] or integrated[Tiab] or multimodal[Tiab] or multifaceted[Tiab] or coordinated[Tiab] or co-ordinated[Tiab])) AND (fracture*[tiab]) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#7
(care pathway*[Tiab] or treatment pathway*[Tiab] or management pathway*[Tiab]) AND fracture*[tiab] AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#8
((service*[Tiab] or program*[Tiab] or care[Tiab]) AND delivery[Tiab]) AND (fracture*[tiab]) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#9
(nurse*[Tiab] AND (clinic[Tiab] or clinics[Tiab])) AND fracture*[tiab] AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#10
(healthcare[Tiab] AND (delivery[Tiab] or model*[Tiab] or integrate*[Tiab])) AND (fracture*[tiab]) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#11
(health care[Tiab] AND (delivery[Tiab] or model*[Tiab] or integrate*[Tiab])) AND (fracture*[tiab]) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#12
(health service*[Tiab] AND (delivery[Tiab] or model*[Tiab] or integrate*[Tiab])) AND (fracture*[tiab]) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#13
(Recurrence/pc) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab) AND fracture*[tiab]

#14
((secondary fracture*[Tiab] or recurrent fracture*[Tiab] or subsequent fracture*[Tiab]) AND prevent*[Tiab]) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab) AND fracture*[tiab]

#15
fracture*[Tiab] AND (clinic[Tiab] or clinics[Tiab]) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#16
fracture*[Tiab] AND (service*[Tiab] or team*[Tiab]) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#17
fracture liaison[Tiab] AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab) AND fracture*[tiab]

#18
after[Tiab] AND fracture*[Tiab] AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab])

#19
post[Tiab] AND fracture*[Tiab] AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab])

#20
postfracture[Tiab] AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab) AND fracture*[tiab]

#21
(pathway*[Tiab] or service*[Tiab] or program*[Tiab] or model*[Tiab]) AND (fracture*[tiab]) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#22
(discharge*[Tiab] AND (treat*[Tiab] or assess*[Tiab] or follow*[Tiab] or identif*[Tiab])) AND (fracture*[tiab]) AND (fragil*[tiab] OR osteopor*[tiab)

#23
#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22

#24
(#3 AND #23) AND limit: Humans

EMBASE search: 6515 articles

#1:
'wrist fracture'/exp OR 'hip fracture'/exp OR 'spine fracture'/exp OR 'shoulder fracture'/exp OR 'fragility fracture'/exp OR 'radius fracture'/exp OR ((wrist* OR colle* OR radius OR 'articulatio radiocarpea' OR carpus OR carpal OR radiocarp* OR radial OR forearm* OR humerus OR metacarp* OR barton OR monteggi* OR ulna OR ulnar OR 'upper limb' OR 'upper limbs' OR hip OR hips OR trochanteric OR intertrochanteric OR subtrochanteric OR 'femoral neck' OR 'femur neck' OR spine OR spinal OR vertebra* OR lumbar OR shoulder* OR glenohumeral OR humeroscapular OR 'scapulo humeral' OR 'proximal humeral') NEAR/3 fractur*):ab,ti OR ('fracture'/exp AND ('wrist'/exp OR 'hip'/exp OR 'spine'/exp OR 'shoulder'/exp OR 'wrist injury'/de OR 'shoulder injury'/exp OR 'hip injury'/exp OR 'spine injury'/exp)) AND ('osteoporosis'/exp OR osteoporo*:ab,ti OR 'bone loss':ab,ti)

#2:
'fragility fracture'/exp

#3:
'low energy fracture'/exp

#4:
'low trauma fracture'/exp

#5:
'low energy trauma'/exp

#6:
“fragility fracture”:ti OR “fragility fractures”:ti OR “low energy fracture”:ti OR “low energy fractures”:ti OR “low-energy fracture”:ti OR “low-energy fractures”:ti OR “low trauma fracture”:ti OR “low trauma fractures”:ti OR “low-trauma fracture”:ti OR “low-trauma fractures”:ti OR “low energy trauma”:ti OR “low-energy trauma”:ti OR “low level trauma”:ti OR “low-level trauma”:ti OR “minor trauma fracture”:ti OR “minor trauma fractures”:ti OR “minor-trauma fracture”:ti OR “minor-trauma fractures”:ti OR “minor fracture”:ti OR “minor fractures”:ti OR “minor-fracture”:ti OR “minor-fractures”:ti OR “osteoporotic fracture”:ti OR “osteoporotic fractures”:ti

#7:
#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8
(‘patient Care’) AND fracture*:ti,ab AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#9
(‘preventive Health Service’) AND fracture*:ti,ab AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#10
((service*:ti,ab or program*:ti,ab or care:ti,ab or model*:ti,ab or intervention*:ti,ab or pathway*:ti,ab) AND (multifaceted:ti,ab or integrated:ti,ab or multimodal:ti,ab or multifaceted:ti,ab or coordinated:ti,ab or co-ordinated:ti,ab)) AND (fracture*:ti,ab) AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#11

(care pathway*:ti,ab or treatment pathway*:ti,ab or management pathway*:ti,ab) AND fracture*:ti,ab AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#12
((service*:ti,ab or program*:ti,ab or care:ti,ab) AND delivery:ti,ab) AND (fracture*:ti,ab) AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#13
(nurse*:ti,ab AND (clinic:ti,ab or clinics:ti,ab)) AND fracture*:ti,ab AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#14
(Healthcare:ti,ab AND (delivery:ti,ab or model*:ti,ab or integrate*:ti,ab)) AND (fracture*:ti,ab) AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#15
(health care:ti,ab AND (delivery:ti,ab or model*:ti,ab or integrate*:ti,ab)) AND (fracture*:ti,ab) AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#16
(health service*:ti,ab AND (delivery:ti,ab or model*:ti,ab or integrate*:ti,ab)) AND (fracture*:ti,ab) AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#17
('recurrence risk') AND (fracture*:ti,ab) AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#18
((secondary fracture*:ti,ab or recurrent fracture*:ti,ab or subsequent fracture*:ti,ab) AND prevent*:ti,ab) AND fracture*:ti,ab AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#19
fracture*:ti,ab AND (clinic:ti,ab or clinics:ti,ab) AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#20
fracture*:ti,ab AND (service*:ti,ab or team*:ti,ab) AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#21
fracture liaison:ti,ab AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab) AND fracture*:ti,ab

#22
after:ti,ab AND fracture*:ti,ab AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#23
post:ti,ab AND fracture*:ti,ab AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#24
postfracture:ti,ab AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab) AND fracture*:ti,ab

#25
(pathway*:ti,ab or service*:ti,ab or program*:ti,ab or model*:ti,ab) AND (fracture*:ti,ab) AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#26
(discharge*:ti,ab AND (treat*:ti,ab or assess*:ti,ab or follow*:ti,ab or identif*:ti,ab)) AND (fracture*:ti,ab) AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab)

#27
#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26

#28
(#7 AND #27) AND limit: Humans

COCHRANE SEARCH: 1312 articles up to 13/01/2021

1:

((wrist* or colle* or radius or "articulatio radiocarpea" or carpus or carpal or radiocarp* or radial or forearm* or humerus or metacarp* or barton or monteggi* or ulna or ulnar or "upper limb" or "upper limbs" or hip or hips or trochanteric or intertrochanteric or subtrochanteric or "femoral neck" or "femur neck" or spine or spinal or vertebra* or lumbar or shoulder* or glenohumeral or humeroscapular or "scapulo humeral" or "proximal humeral") near/3 fractur*):ti,ab or [mh "hip fractures"] or [mh "spinal fractures"] or [mh "shoulder fractures"] or [mh "osteoporotic fractures"] or [mh "radius fractures"] or ([mh "bone fractures"] and ([mh "wrist joint"] or [mh spine] or [mh shoulder] or [mh "shoulder joint"] or [mh hip])) and ([mh osteoporosis] or (osteoporo* or "bone loss" OR fragility):ti,ab)

#2:

MeSH descriptor: [Osteoporotic Fractures] explode all trees

#3:

MeSH descriptor: [Fractures, Spontaneous] explode all trees

#4:

(fragility fracture):ti OR (fragility fractures):ti OR (low energy fracture):ti OR (low energy fractures):ti OR (low-energy fracture):ti OR (low-energy fractures):ti OR (low trauma fracture):ti OR (low trauma fractures):ti OR (low-trauma fracture):ti OR (low-trauma fractures):ti OR (low energy trauma):ti OR (low-energy trauma):ti OR (low level trauma):ti OR (low-level trauma):ti OR (minor trauma fracture):ti OR (minor trauma fractures):ti OR (minor-trauma fracture):ti OR (minor-trauma fractures):ti OR (minor fracture):ti OR (minor fractures):ti OR (minor-fracture):ti OR (minor-fractures):ti OR (osteoporotic fracture):ti OR (osteoporotic fractures):ti OR (pathologic fracture):ti OR (pathological fractures):ti

#5:

#1 OR #2 OR #3 OR #4

#6
“patient Care”:ti,ab OR “patient-care”:ti,ab OR fracture liaison:ti,ab OR clinic:ti,ab OR clinics:ti,ab OR service*:ti,ab OR team*:ti,ab OR care pathway*:ti,ab OR treatment pathway*:ti,ab OR management pathway*:ti,ab OR after:ti,ab OR post:ti,ab OR postfracture:ti,ab pathway*:ti,ab OR service*:ti,ab OR program*:ti,ab OR model*:ti,ab

#7
#6 AND (fracture*:ti,ab AND (fragil*:ti,ab OR osteopor*:ti,ab))

#8

#5 AND #7

#9

#8 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to present

#10

#9 NOT ((MH "Animals+") OR (MH "Animal Studies") OR (TI "animal model*"))

Per le search strategy dedicate ai domini di Valori e Accettabilità/Fattibilità far riferimento al Quesito 1.

Appendice B. Tabelle delle caratteristiche degli studi inclusi ed esclusi.

Study	**Bell 2014 Arch Osteoporos**
Study type	Systematic review
Number of studies/ number of participants	3 trials and 15 observational studies
Settings	Cohort studies, cohort pre/post, prospective observation study, RCT cluster randomized trial, RCT, and observational studies. Studies conducted on humans in any outpatient environment.
Funding	The salary for Ms. Kate Bell has been partially funded by an unrestricted grant from Novartis Pharmaceuticals
Duration of study	Search up to April 2013
Age, gender, ethnicity	The included studies were conducted on adult patients aged from 40 to 100 years.
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 40 years) who have low trauma fracture;
Intervention	Any outpatient environment (fracture clinic, emergency department)
Outcomes	- Effect of a dedicated osteoporosis health professional on screening and treatment

Study	**Chang 2018 Osteoporosis International**
Study type	Systematic review
Number of studies/ number of participants	37 studies
Settings	Randomized controlled trials, observational studies with control groups, pre-post, cross-sectional. Studies conducted on humans
Funding	This work was supported by Amgen Inc.
Duration of study	Search up to February 2017
Age, gender, ethnicity	The included studies were conducted on adult patients aged 55 years and older from Asia-Pacific regions.
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 55 years) with all types of osteoporosis-related fractures;
Intervention	Fracture liaison services
Outcomes	- To identify the treatment gaps in current fracture liaison services - To provide recommendations for best practice establishment of future FLS across the Asia-Pacific region

Study	**Ganda 2013 Osteoporos Int**
Study type	Systematic review
Number of studies/ number of participants	10 randomised trials (including 1 cluster randomised controlled trial), 5 observational studies, 11 before and after studies, 1 cross-sectional analytical study
Settings	Randomized controlled trials, observational studies with control groups, pre-post, cross-sectional. Studies conducted on humans
Funding	This work was supported by Amgen Inc.
Duration of study	Search up to 2011
Age, gender, ethnicity	The included studies were conducted on adult patients aged 45 years and older from Asia-Pacific regions.
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 45 years) with all types of osteoporosis-related fractures;
Intervention	in-patients departments: - orthopaedic wards - outpatient departments - orthopaedic clinics - emergency departments - a combination of the latter - radiology practices
Outcomes	- To improve the care of people who gave sustained minimal trauma fractures - To reduce the incidence of fracture fractures - To critically appraise the available studies on models of care in order to establish specific features associated with effective secondary fracture prevention programs

Study	**Wu 2018 Osteoporosis International**
Study type	Systematic review
Number of studies/ number of participants	20 RCTs and 37 controlled observational studies
Settings	Randomized and non-randomized phase 1-4 trials, retrospective or prospective observational studies Studies conducted on humans in FLS
Funding	This work was supported by Amgen Inc.
Duration of study	Search up to February 2017
Age, gender, ethnicity	The included studies were conducted on adult patients aged 50 years and older.
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 50 years) with osteoporosis-related fractures;
Intervention	Fracture liaison services
Outcomes	- To evaluate the evidence describing the structure and format of FLS interventions - To identify the characteristics that lead to optimal patient outcomes

Study	**Wu 2018 Bone**
Study type	Systematic review
Number of studies/ number of participants	16 RCTs and 58 observational studies
Settings	Randomized and non-randomized phase 1-4 trials, retrospective or prospective observational studies. Studies conducted on humans in FLS
Funding	This work was supported by Amgen Inc.
Duration of study	Search up to February 2017
Age, gender, ethnicity	The included studies were conducted on adult patients aged 50 years and older.
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 50 years) with all types of osteoporosis-related fractures;
Intervention	Fracture liaison services
Outcomes	- To evaluate the outcomes of patients with osteoporosis-related fractures managed through fracture liaison services (FLS) programs - To update, critically reevaluate, and quantify the available evidence on the incidence of BMD testing, treatment initiation, adherence, re-fractures, and rates of mortality associated with FLS in patients with osteoporosis

Study	**A multidisciplinary approach to improve the quality of care for patients with fragility fractures** **Lamb 2017**
Study type	Retrospective review
Number of studies/ number of participants	N= 437
Settings	Acute Inpatient Medical Service, Academic medical center, USA
Funding	None
Duration of study	Search up to December 2015
Age, gender, ethnicity	Age (mean): not reported Gender (% F): 2014 group: 68.4%, 2015 group: 68.8% Ethnicity (% asian, % black, % hispanic, % white): 2014 group: 1%, 6.6%, 3%, 88.3%, 2015 group: 0.8%, 5%, 2.9%, 90%
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 50 years) with an isolated hip fracture from a low velocity mechanism
Intervention	Patients were stratified into two groups: those from 2014 who presented before implementation of the fragility fracture program (N=) and those who were injured and admitted after the fragility fracture program was in place in 2015 (N=)
Outcomes	- to identify and implement best practices in order to reduce geriatric fragility fracture complications

Study	**Building for better bones: evaluation of a clinical pathway in the secondary prevention of osteoporotic fractures** **Sofie 2016**
Study type	Retrospective, single-centre study
Number of studies/ number of participants	N = 172
Settings	General hospital AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Belgium
Funding	None
Duration of study	Search up to February 2017
Age, gender, ethnicity	Age (median): before implementation group:79, after implementation group:82 Gender (% F): before implementation group: 77%, after implementation group: 70% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 50 years) admitted to the orthopaedic surgery unit of the general hospital with a low energy fracture
Intervention	Patients were were divided into two groups based on the period of admission to the hospital: before (N=86) and after (N=50) the implementation of a clinical pathway;
Outcomes	- To identify and to treat osteoporosis and consequently prevent secondary fractures

Study	**Comparison of 3 different perioperative care models for patients with hip fractures within I health service** **Coventry 2017**
Study type	Retrospective study
Number of studies/ number of participants	N = 183
Settings	Western Health, Australia
Funding	The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of the article
Duration of study	Between November 2012 and March 2014
Age, gender, ethnicity	Age (median): orthopedic model: 84, geriatric model: 83, comanaged model: 82 Gender (% F): orthopedic model: 69.4%, geriatrc model: 71.5%, comanaged model: 72.2% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 65 years) with hip fracture treated at Western Health;
Intervention	Patients were admitted under the orthopedic model (N=183), under the geriatric model (N=137), and under the comanaged model (N=126)
Outcomes	- To evaluate differences in perioperative care between 3 models - To identify the association with length of stay and additional patient outcomes for the hip fracture patients

Study	**From ER to OR: results after implementation of multidisciplinary pathway for fragility hip fractures at a leverl I trauma center** **Anighoro 2020**
Study type	Retrospective review
Number of studies/ number of participants	N = 263
Settings	Level I trauma hospital
Funding	The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of the article
Duration of study	Not reported
Age, gender, ethnicity	Age (mean): pre: 82, post: 83 Gender (% F): pre:63.8%, post:74.8% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 65 years) diagnosed with a fragility hip fracture; patients were included if they had an isolated femoral neck, intertrochanteric, or subtrochanteric fracture sustained through a low-energy mechanism and/or his or her power of attorney desired surgical treatment;periprosthetic fractures, pathologic fractures, patients with high-energy mechanisms with associated acetabular fractures, and polytrauma patients were excluded
Intervention	Patients were divided accordingly to the time of admission to the hospital if it was before (N=116) or after (N=147) the implementation of a multidisciplinary hip fracture pathway
Outcomes	- To analyze patient outcomes after the implementation of a multidisciplinary hip fracture pathway at a level I trauma center

Study	**Geriatric hip fracture care: fixing a fragmented system** **Anderson 2017**
Study type	Comprehensive geriatric hip fracture program
Number of studies/ number of participants	N = 172
Settings	University of Colorado Hospital
Funding	None
Duration of study	Search up to October 2014
Age, gender, ethnicity	Age(median): preintervention:80.9, postintervention:79.5 Gender(% F): preintervention: 73%, postintervention: 62% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 65 years) who sustained an acute hip fracture after minimal trauma; they excluded patients with nonfragility hip fractures, nonhip femur fractures, periprosthetic fractures, or pathologic fractures
Intervention	Three interventions: - admission of all ward-status patients with hip fractures to the single Orthopedic Surgery Service with hospitalist comanagement, including nonoperative cases - geographic placement of patients with hip fractures on the Orthopedic Unit - standardization of care Patient were identified as before (pre intervention (N=154)) or after (post intervention (N=117)) implementation of the program
Outcomes	- To describe a stepwise approach to system redesign for this patient population

Study	**Impact of an integrated hip fracture inpatient program on length of stay and costs** **Soong 2016**
Study type	Retrospective, single-centre pre-post study
Number of studies/ number of participants	N = 571
Settings	Mount Sinai Hospital (MSH), Toronto, Canada
Funding	None
Duration of study	Between January 2009 and December 2013
Age, gender, ethnicity	Age (mean): before group: 80.1, after group: 79.4 Gender (% F): before group: 69.2%, after group: 71.3% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 18 years) with a primary diagnosis of hip fracture;patients with the diagnoses of pathological or periprosthetic fractures were excluded
Intervention	Patients entered in the before i-HIP group (N=240) if they were admitted to the hospital before the implementation of the program, otherwise they entered in the after i-HIP group (N=331)
Outcomes	- To determine whether an integrated interprofessional co-management care model of hip fracture patients would improve outcomes while reducing costs

Study	**Improvements in osteoporosis testing and care are found following the wide scale implementation of the Ontario Fracture Clinic Screening Program. An interrupted time series analysis** **Beaton 2017**
Study type	Retrospective, single-centre pre-post study
Number of studies/ number of participants	N = 147071
Settings	Ontario, Canada
Funding	None
Duration of study	Between January 2002 and March 2010
Age, gender, ethnicity	Age(%50-65, %66-80, %80+): before: control:25.4%, 35.2%, 39.5%, intervention:27.7%, 35.2%, 37.1%, after: control: 27.1%, 32.1%, 400.7%, intervention: 30%, 32.3%, 37.6% Gender (% F): before: control: 75.3%, intervention: 74.3%, after: control: 74.5%, intervention:74.5% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 50 years) with low energy fractures;
Intervention	The intervention consisted of assigning a screening coordinator to selected fracture clinics to identify, edicate, and follow-up with fragility fracture patients and inform their physicians of the need to evaluate bone health. 37 hospitals were assigned a screening coordinator. 23 similar hospitals were control sites. Patients were divided into before (control hospitals N=24676, intervention hospitals N=69856) and after (control hospitals N=13222, intervention hospitals N=39317) groups
Outcomes	- to evaluate the impact of the implementation of the Fracture Clinic Screening Program of the Ontario Osteoporosis Strategy on BMD testing, medication initiation, and medication persistence in the year after a fragility fracture

Study	**Beyond orthogeriatric co-management model: benefits of implementing a process management system for hip fracture** **Brañas 2018**
Study type	Trial
Number of studies/ number of participants	N = 1221
Settings	Hospital Universitario Infanta Leonor, Spain
Funding	None
Duration of study	Between January 2009 and December 2016
Age, gender, ethnicity	Age (mean): preprocess: 83.2, process: 84.6 Gender (% F): preprocess: 77.5%, process: 76.3% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 65 years) admitted to the hospital for acute hip fracture surgery;
Intervention	According to the time of admission to the hospital, patients were divided into the preprocess group (N=578) or the process group (N=643)
Outcomes	- To assess the effectiveness of the PMS applied to hip fracture versus the orthogeriatric co management model in the acute phase

Study	**Comparing strategies targeting osteoporosis to prevent fractures after an upper extremity fracture (C_STOP trial): a randomized controlled trial** **Majumdar 2018**
Study type	Patient-level parallel-arm comparative effectiveness trial
Number of studies/ number of participants	N = 361
Settings	Canada
Funding	This trial received funding from Alberta Innovates through a Partnership in Research and Innovation in the Healthcare System grant and in-kind support from the Alberta Strategy for Patient-Oriented Research Support Unit
Duration of study	Between January 2002 and March 2010
Age, gender, ethnicity	Age (mean): active control: 63, case manager: 63 Gender (% F): active control: 90%, case manager: 88% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Community-dwelling patients (aged ≥ 50 years) with upper extremity fractures who were not on bisphosphonate treatment; patients who sustained a pathological or multiple fractures, lived outside of the metropolitan health zone at time of fracture, were unable to understand or converse in English, or were unable to provide written informed consent were excluded
Intervention	Low intensity multi-faceted intervention was the active control (N=181), nurse-led case manager was the case manager (N=180)
Outcomes	- To initiate bisphosphonate treatment within 6 month of fragility fracture - To assess whether a BMD test and a composite measure were completed within 6 months of a fracture - To assess health status and upper extremity specific functional outcomes as well as disease-specific HRQL - To estimate intervention costs

Study	**Implementation of an in-patient hip fracture liaison services to improve initiation of osteoporosis medication use within 1-year of hip fracture: a population-based time series analysis using the RE-AIM framework** **Beaupre 2020**
Study type	Population-based cohort study
Number of studies/ number of participants	N = 1427
Settings	2 hospitals in Alberta, Canada
Funding	This study was supported by an Alberta Innovates Partnership for Research and Innovation in the Health System grant , a Covenant Health Research Grant
Duration of study	Between January 2002 and March 2010
Age, gender, ethnicity	Age (mean F): pre-implementation: 78.8, post-implementation: 80.6 Gender (% F): pre-implementation: 70%, post-implementation: 70.7% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 50 years) that underwent hip fracture surgery at 1 or 2 tertiary hospitals in a Canadian province and survived to 12 months post-fracture; those with a post-admit diagnosis of hip fracture, procedural codes of revisions, procedures in centers other than surgical hospital, or whose fracture was managed non-operatively were exclude
Intervention	Patients were included in the pre-implementation group (N=583) or in the post-implementation group (N=597)
Outcomes	- to examine implementation of an in-patient hip fracture liaison service to improve osteoporosis medication use after hip fracture using the RE-AIM framework

Study	**Improving osteoporosis management in primary care: an audit of the impact of a community based fracture liaison nurse** **Chan 2015**
Study type	audit
Number of studies/ number of participants	N = 18677
Settings	12 practices in the southeast of England
Funding	This audit was funded by Crawley Practice Based Commissioning (PBC) group
Duration of study	The study was conducted in 2010
Age, gender, ethnicity	Age: 50 years and above Gender (% F): 100% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult women (aged ≥ 50 years) with a code diagnosis or an associated operation, or a computer record only used in osteoporosis
Intervention	Patients were divided into two groups: female 50-74 (N=14520), and females ≥75 years old (N=4157)
Outcomes	- to audit the impact of a primary care based fracture liaison nurse on the detection of fragility fractures in people with osteoporosis and their treatment with a bone-sparing medication

Study	**Orthopedic-metabolic collaborative management for osteoporotic hip fracture** **Rotman-Pikielny 2018**
Study type	Prospective study
Number of studies/ number of participants	N = 219
Settings	Israel
Funding	Merck Pharmaceuticals provided financial support for the statistical analysis
Duration of study	Between February 2012 and August 2013
Age, gender, ethnicity	Age (mean): 2012 group: 82.2, 2013 group: 83.5 Gender (% F): 2012 group: 71.6%, 2013 group: 74.9% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 50 years) with a code diagnosis or an associated operation, or a computer record only used in osteoporosis; patients were excluded if they were younger than 60 years, misdiagnosed, or had a secondary hip fracture during the study period or 2 hospitalizations for a single hip fracture
Intervention	Patients were divided into two groups according to the time of admission to the hospital: Feb-Aug 2012 (N=218), Feb-Aug 2013 (N=219)
Outcomes	- To attend the Metabolic Clinic - Osteoporosi diagnosis, vitamin D measurement and treatment, referral to the Metabolic Clinic - To initiate osteoporosis treatment during the first visit - 1-year mortality rate

Study	**Prevention of osteoporotic refractures in regional Australia** **Davidson 2017**
Study type	Prospective cohort study with an historical control
Number of studies/ number of participants	N = 140
Settings	Australia
Funding	None
Duration of study	Between september 2011 and September 2012
Age, gender, ethnicity	Age (mean): cohort: 71.3, control: 75.8 Gender (% F): cohort: 75.3%, control: 80.9% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 45 years) who were admitted with a MTF; patients were excluded if they had a pathological fracture or if they were deceased
Intervention	Control (N=47) and cohort (N=93) groups comprised patients consenting to interview who presented with a MTF to the major referral hospital 4 months before and 12 months after FLS implementation respectively
Outcomes	- To evaluate the effectiveness of the nurse-led FLS

Study	**Secondary fracture prevention in hip fracture patients requires cooperation from general practitioners** **Vaculík 2017**
Study type	Observational cohort study
Number of studies/ number of participants	N = 207
Settings	Orthopedic Department, Bulovka Hospital, Prague, Czech Republic
Funding	The study was supported by the Grant GZd CR 0002384101
Duration of study	Between September 2010 and January 2011
Age, gender, ethnicity	Age: not reported Gender: not reported Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 50 years) who were hospitalized with a low-energy hip fracture;
Intervention	Two groups of patients: in the first one (N=111) general recommendations on osteoporosis treatment and fracture prevention were provided in a discharge report addressed to the GP, in the second one (N=96) patients were provided individually with a detailed written set of recommendations on osteoporosis examination, treatment, and fracture prevention, which was also provided in the discharge report
Outcomes	- To evaluate whether an individual recommendation on osteoporosis treatment addressed to a hip fracture patient's GP would lead to better osteoporosis management

Study	**The effect of a multidisciplinary approach on geriatric hip fractures in Japan** **Shigemoto 2018**
Study type	Report
Number of studies/ number of participants	N = 469
Settings	Japan
Funding	None
Duration of study	Between 2014 and 2016
Age, gender, ethnicity	Age (mean): conventional group: 84, multidisciplinary group: 84.6 Gender (% F): conventional group: 83%, multidisciplinary group: 81% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 65 years) who presented at the hospital with a hip fracture ;
Intervention	Patients arrived at the hospital during 2 observational periods: conventional group (N=105) and multidisciplinary group (N=364)
Outcomes	- To report results of the multidisciplinary treatment approach for geriatric hip fractures - To evaluate its effectiveness compared with conventional treatment

Study	**The effectiveness of a private orthopaedic practice-based osteoporosis management service to reduce the risk of subsequent fractures** **Sietsema 2018**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N = 1304
Settings	U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), Michigan, USA
Funding	Eli Lilly and Company funded the study
Duration of study	Between April 2010 and September 2014
Age, gender, ethnicity	Age(mean): exposed cohort: 75.4, unexposed cohort: 74.9 Gender (% F): exposed cohort: 68.9%, unexposed cohort: 71% Ethnicity (% white, % balck): exposed cohort: 93.9%, 3.8%, unexposed cohort: 90.7%, 7.2%
Patient characteristics	Adult patients (aged ≥ 65 years) diagnosed with at least 1 medical claim including an ICD-9-CM, CPT, or HCPCS code for fractures;
Intervention	Patients with a follow-up OP MS visit with a participating orthopaedic physician or NP in Grand Rapids, Michigan, within 90 days following the fracture date were considered the exposed cohort (N=1306); patients from other areas of Michigan who did not receive OP MS care but who had follow-up physician visit within 90 days of the fracture date were considered the unexposed cohort (N=123815)
Outcomes	- To evaluate the effectiveness of a private orthopaedic practice-based osteoporosis management service (OP MS) in reducing subsequent fracture risk and improving other aspects of osteoporosis management of patients who had sustained fractures

Study	**The orthogeriatric comanagement improves clinical outcomes of hip fracture in older adults** **Baroni 2019**
Study type	Pre-post observational study
Number of studies/ number of participants	N = 430
Countries and settings	Santa Maria Misericordia hospital, Umbria, Italy
Funding	Not reported
Duration of study	Between September 2011 and February 2012
Age, gender, ethnicity	Age(mean): OGC: 83.3, GCS: 82.4, UOC: 85.0 Gender (%F): OGC: 78.6%, GCS: 74.1%, UOC: 73.8% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 65 years or older, hospitalized because of a proximal native or low-impact femur fracture; patients with peri-prosthetic, cancer related, multiple trauma and inherited bone disorder fractures were excluded.
Intervention	Implementation of an OGC and a GCS. In the 6-months after the implementation of OGC and GCS models, data were prospectively gathered from participants consecutively admitted to the Trauma and Orthopedic Ward. As informed consent was obtained, participants were randomly assigned to OGC (N=112) or GCS (N=108) or UOC (n=210) by orthopedic resident on call, in collaboration with the orthopedic surgeon in charge, using the coin-flipping procedure
Outcomes	- To improve clinical outcomes among older people with hip fractures

Study	**The role of the Fracture Liaison Service (FLS) in subsequent fracture prevention in the extreme elderly** **Sanli 2019**
Study type	Prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N = 282 (interest subgroup of patients with previous fractures N=103)
Countries and settings	The Netherlands
Funding	None
Duration of study	Between 2006 and 2011
Age, gender, ethnicity	Age(mean): FLS attenders: 87, FLS non-attenders: 89 Gender (%F): FLS attenders: 84%, FLS non-attenders: 81% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 85 years or older with a clinical fracture, who were treated at the Maastricht University Hospital (European level-one trauma center) during a 5 year period; patients who died within 30 days were excluded, as were patients already treated for osteoporosis, patients with vertebral fractures, pathological fractures, as well as patients not currently living in the Netherlands or living in the Belgian boarder adjacent to Maastricht.
Intervention	In patients that attended the FLS, assessment of bone mineral density and fall-risk factors were screened. In both the attenders and non-attenders groups, mortality and subsequent fracture rates were scored during the follow-up
Outcomes	- To evaluate the subsequent fracture risk in all patient > 85 years, comparing the two populations of Fracture Liaison service (FLS) attended and non-attenders

Study	**Fracture liaison service: report on the first successful experience from the Middle East** **Bachour 2017**
Study type	Retrospective comparative study
Number of studies/ number of participants	N = 250
Countries and settings	Lebanon
Funding	Not reported
Duration of study	Between June 2014 and July 2016
Age, gender, ethnicity	Age(mean): group A: 72.2, group B: 75.5 Gender (n. F): group A: 69, group B: 78 Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 50 years and above identified as having a minimal trauma fracture.There were no patients who had more than one incident fracture
Intervention	Patients are divided into two groups: group A (N=130) is composed of patients presenting before FLS implementation, and group B (N=120) is composed of patients presenting during the year following FLS implementation in the hospital
Outcomes	- To evaluate the effect of FLS implementation on bone health assessment, osteoporosis treatment maintenance, ad re-fracture rate reduction after an indexed minimal trauma fracture - To present an outcome-based proof in favor of diffusion of this model in Lebanese and Middle-eastern hospitals - The refracture rate in 2-year period follow-up following the indexed fracture - DEXA bone mineral density evaluation, osteoporosis treatment instauration, and death occurrence in this same period

Study	**Impact of a fracture liaison service on patient management after an osteoporotic fracture: the CHUV FLS** **Aubry-Rozier 2018**
Study type	Osteocare study
Number of studies/ number of participants	N = 606
Countries and settings	Eight hospitals in Switzerland
Funding	None
Duration of study	Between October 2008 and October 2011
Age, gender, ethnicity	Age(mean): FLS group: 75.5, GP group: 79.5 Gender (%F): FLS group: 81%, GP group: 83% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients who had been seen by the CHUV FLS for an osteoporotic fracture, who were alive at the time of hospital discharge and had provided written informed consent to participate in the study. Patients were excluded if they had severe dementia, an already known secondary cause of osteoporosis, refusal to participate, and follow-up by both their GP and FLS team
Intervention	One year after each patient's acute fracture was registered by the FLS, data were collected on osteoporosis management and course/events. Patients followed up by their GP (N=274) were sent a written questionnaire, and the institutional database was used to collect information on all patients followed up by the FLS (N=332)
Outcomes	- To compare osteoporosis management of patients registered with the FLS between the two forms of management (FLS or GP)

	- To compare one- and five-year new fracture and mortality rates between patients managed by the FLS team and those managed by their GP

Study	**Implementation of the Western Australian Osteoporosis Model of Care: a fracture liaison service utilising emergency department information system to identify patients with fragility fracture to improve current practice and reduce re-fracture rates: a 12-month analysis** **Inderjeeth 2018**
Study type	Prospective parallel cohort study
Number of studies/ number of participants	N = 1058
Countries and settings	Australia
Funding	None
Duration of study	Between 2012 and 2014
Age, gender, ethnicity	Age(mean): FLS: 71, PC: 71, RC: 70 Gender (%F): FLS: 81.7%, PC: 89.1%, RC: 72.4% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 50 years or older resident in WA who presented to the ED after suffering a MTF. Exclusion criteria included those whose fracture was not considered to be a MTF, patients in high-level residential aged care facilities, not permanent residents of WA, or those already entered in the retrospective arm of the study at SCGH. Patients with fractures of the hands, feet, or skull only were excluded
Intervention	Patients in the FLS (N=714) and prospective control cohort (N=137) were identified by the EDIS at baseline. Patients in the retrospective control group were identified through EDIS 3 months post discharge from ED (N=207)
Outcomes	- Self-reported MTF events following the indexed MTF

	- Self-reported patient awareness of osteoporosis and diagnosis, investigations performed, treatments started or modified, falls, health care utilisation, and quality of life

Study	**Implementing a fracture liaison service open model of care utilizing a cloud-based tool** **Greenspan 2018**
Study type	Pre-post comparison of fracture care before and after implementation of the FLS program at three facilities
Number of studies/ number of participants	N = 492
Countries and settings	USA
Funding	None
Duration of study	Between 2014 and 2015
Age, gender, ethnicity	Age(mean): Site A: pre FLS N=70.8, post FLS N=68.6 Site B: pre FLS N= 68.9, post FLS N=67.4 Site C: pre FLS N= 71.9, post FLS N=70.9 Gender (n. F): Site A: pre FLS N=81, post FLS N=77 Site B: pre FLS N= 66, post FLS N=84 Site C: pre FLS N= 67, post FLS N=73 Ethnicity (% caucasian, %african american): Site A: pre FLS N=65%, 20%, post FLS N=62%, 10% Site B: pre FLS N= 93%, 0%, post FLS N=95%, 5% Site C: pre FLS N= 87%, 6%, post FLS N=69%, 7%

Patient characteristics	Adult patients aged 50 years or older with a recently diagnosed fracture; patients were excluded if they had sustained a traumatic fracture, had a cancer-related fracture, or were currently on osteoporosis therapy
Intervention	N=344 patients were included in the retrospective analysis; N=148 patients were included in the post Site A: pre FLS N=99, post FLS N=60 Site B: pre FLS N= 100, post FLS N=43 Site C: pre FLS N= 145, post FLS N=45
Outcomes	- To determine if secondary prevention of a recently diagnosed fracture could be initiated in an open model of care within three independent health care systems aided by a fracture liaison team and coordinated utilizing a cloud-based tool to track patients - To examine the barriers and challenges to this model, develop workable solutions for each system, and implement successful strategies to improve outcomes

Study	**Preventing future fractures: effectiveness of an orthogeriatric fracture liaison service compared to an outpatient fracture liaison service and the standard management in patients with hip fracture** **Naranjo 2017**
Study type	Observational prospective study
Number of studies/ number of participants	N = 185
Countries and settings	Two centers in Spain
Funding	None
Duration of study	Between 2014 and 2015
Age, gender, ethnicity	Age(mean): outpatients: 79, inpatients HUGC:82, HUNS:82 Gender (% F): outpatients: 73%, HUGC: 80%, HUNS: 67% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 65 years or older with a hip fracture; patients with severe dementia and traumatic fractures were excluded, as were patients who died during the hospital stay
Intervention	Patients were admitted to an hospital with orthogeriatric standard care (HUNS Candelaria (N=105)) or in the hospital with fracture liaison service (outpatients HUGC Dr. Negrin (N=206), inpatients HUGC Dr. Negrin (N=80))
Outcomes	- To compare the effectiveness of an orthogeriatric fracture liaison service, outpatient FLS, and the standard care after hip fractures in prevention of future fractures

Study	**Results after introduction of a hip fracture care pathway: comparison with usual care** **Svenøy 2020**
Study type	Single center cohort study with historical controls
Number of studies/ number of participants	N = 443
Countries and settings	Two centers in Spain
Funding	This work was funded by the hospital
Duration of study	Between 2015 and 2016
Age, gender, ethnicity	Age(mean): intervention group: 81, control group: 82 Gender (% F): intervention group: 67%, control group: 77% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients with hip fracture; patients with high-energy trauma and patients living in other hospital regions were excluded from the analyses
Intervention	Patients admitted in the orthopedic ward constituted the HFU (N= 276); patients from a previous trial in the hospital on hip fractures, the Oslo Orthogeriatric Trial, constituted the historical control group (N= 167)
Outcomes	- To provide better in-hospital care and thus improve outcome

Study	**The effectiveness of Police General Hospital's fracture liaison service (PGH's FLS) implementation after 5 years: A prospective cohort study** **Amphansap 2020**
Study type	Prospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N = 353
Countries and settings	Police General Hospital, Bangkok, Thailand
Funding	This work was funded by the hospital
Duration of study	Between 2015 and 2016
Age, gender, ethnicity	Age(%≤ 80, % >80): before project: 56.6%, 43.3%, after project:54.4%, 45.6% Gender (% F): before project: 73.3%, after group: 73.65% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 50 years and older with low-energy fragility hip fracture; patients who had fractures due to high-energy trauma, bone tumors, and atypical femoral fractures were excluded
Intervention	Patients who participated in PGH's FLS (after project (N=353)) were compared with a previous study, before the commencement of the FLS (before project (N=120))
Outcomes	- To assess the effectiveness of fracture liaison service after 5-year implementation to close the secondary fracture care gap, ensuring that patients receive osteoporosis assessment, intervention, and treatment, therefore, reducing the fracture risk at police General Hospital (PGH) - secondary fragility fracture rates, and the mortality rates at 1-year follow-up after 5 years of PGH's FLS implementation

	- type of treatment, time to surgery, length of hospital stay, the number of patients were treated for osteoporosis by medications at 1 year, post-injury ambulatory status at 1 year, post-injury number of falls at 1 year, the cause of loss of follow-up, and the cause of death

Study	**The impact of an orthogeriatric intervention in patients with fragility fractures: a cohort study** **Abrahamsen 2019**
Study type	Prospective observational cohort study with a retrospective control
Number of studies/ number of participants	N = 591
Countries and settings	Regional hospital serving a mixed rural and urban district in Denmark
Funding	None
Duration of study	Between 2014 and 2015
Age, gender, ethnicity	Age(mean): orthogeriatric cohort: 80, historical cohort: 81 Gender (% F): orthogeriatric cohort: 78.2%, historical cohort: 77.2% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 65 years and older admitted to the orthogeriatric unit with a fragility fracture; patients were excluded if the fracture was cancer-related or caused by high-energy trauma, if the patient was operated on at another hospital, treated conservatively with no operation, or had been readmitted within the last month due to fracture-related complications
Intervention	Patients were admitted during two study periods: historical cohort (N=170) and orthogeriatric cohort (N=421)
Outcomes	- To assess the impact of an orthogeriatric intervention on postoperative complications and readmission among patients admitted due to and surgery treated for fragility fractures - To assess readmission rates with a notion of reduction

Study	**Orthogeriatric Trauma Unit Improves Patient Outcomes in Geriatric Hip Fracture Patients** **Schuijt 2020**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N = 806
Countries and settings	St. Antonius hospital, the Netherlands
Funding	None
Duration of study	Between January 2018 and December 2018
Age, gender, ethnicity	Age(mean):intervention group: 85, control group: 85 Gender (% F): intervention group:71%, control group:73% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 70 years and older admitted to the ED with a hip fracture undergoing surgery were eligible; exclusion criteria were pathological hip fractures, total hip replacement surgery, and periprosthetic hip fractures
Intervention	The cohort was compared to a historical cohort before the implementation of the orthogeriatric trauma unit
Outcomes	- To evaluate outcomes of hip fracture patients admitted to the hospital before and after implementation of an orthogeriatric trauma unit - Postoperative complications - time spent at the ED, time to surgery, hospital length of stay, patient mortality, with a follow-up period of 1 year

Study	**Breaking the cycle of recurrent fracture: implementing the first fracture liaison service (FLS) in British Columbia, Canada** **Singh 2019**
Study type	Controlled before-and-after study
Number of studies/ number of participants	N = 195
Countries and settings	Canada
Funding	This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research, Peace Arch Hospital Foundation, and the British Columbia Ministry of Health, Sonia Singh also obtained supplementary funding from Amgen Canada in the form of unrestricted grant-in-aid for the project
Duration of study	Between February 2015 and February 2016
Age, gender, ethnicity	Age(mean):FLS group: 69.5, control group: 72.5 Gender (% F): FLS group:83.8%, control group:84.6% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 50 years and older with a low trauma fracture of the wrist, humerus, pelvis, hip or vertebrae. In addition, a small number of referrals from the orthopaedic surgeon were accepted; people were excluded from the study if they were under the age of 50 years, if there was a history of significant trauma or if they suffered from an underlying disease other than osteoporosis that leads to increased bone fragility. People were also excluded if they had significant cognitive dysfunction or insufficient English language skills to give informed consent and complete the study
Intervention	The intervention was an FLS program implemented at an orthopaedic outpatient clinic at Peace Arch Hospital in BC

Outcomes	- To evaluate the effectiveness of the first FLS program implemented in British Columbia, Canada - The percentage of all patients at high-risk to refracture, who achieved at least one of the following outcomes: started an osteoporosis medication, referred to an osteoporosis consultant or assessed for treatment change if they were already on osteoporosis medication at the time of the fracture - The rate of bone density testing, referral to fall prevention programs and change in health-related quality of life over 6 months

Study	**Does a fracture liaison service program minimize recurrent fragility fractures in the elderly with osteoporotic vertebral compression fractures?** **Wasfie 2019**
Study type	Retrospective chart review
Number of studies/ number of participants	N = 365
Countries and settings	USA
Funding	Not reported
Duration of study	Between January 2018 and December 2018
Age, gender, ethnicity	Age(mean):group A: 79, group B: 74.9 Gender (% F): group A:69%, group B:71% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 50 years and older who presented to a local community hospital with a vertebral compression fracture who then followed up with the neurosurgery clinic. All patients included had not received any prior standard treatment for osteoporosis or osteopenia before the initial fracture
Intervention	Patients were divided into two groups based on the time period of presentation to the hospital (group A N=150, group B N=215)
Outcomes	- To evaluate outcomes of hip fracture patients admitted to the hospital before and after implementation of an orthogeriatric trauma unit - Postoperative complications - time spent at the ED, time to surgery, hospital length of stay, patient mortality, with a follow-up period of 1 year

Study	**Clinical effectiveness of orthogeriatric and fracture liaison service models of care for hip fracture patients: population-based longitudinal study** **Hawley 2016**
Study type	Population-based longitudinal study
Number of studies/ number of participants	N = 33152
Countries and settings	UK hospital episode statistics database (HES), 11 acute hospitals in a region of England
Funding	This work was supported by the National Institutes of Health and Research (NIHR) Health Services and Delivery Research programme (HS&DR); and from the Oxford NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit and Nuffield Orthopaedic Centre, University of Oxford
Duration of study	Between 2013 and 2015
Age, gender, ethnicity	Age(mean):82.9 Gender (% F): 74.8% Ethnicity: not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 60 years admitted for a primary hip fracture; were excluded primary hip fractures admitted within the 12 months after an intervention
Intervention	Each hospital was analysed separately and acted as its own control in a before-after time-series design in which the appointment of an orthogeriatrician or set-up/expansion of an FLS was evaluated
Outcomes	- To evaluate orthogeriatric and nurse-led fracture liaison service (FLS) models of post-hip fracture care in terms of impact on mortality and second hip fracture

Tabella con motivi di esclusione

1	McCabe E, Ibrahim A, Singh R, Kelly M, Armstrong C, Heaney F, Bergin D, McCabe JP, Carey JJ. A systematic review of the Irish osteoporotic vertebral fracture literature. Arch Osteoporos. 2020 Mar 2;15(1):34. doi: 10.1007/s11657-020-0704-0. PMID: 32124074.	OUT OF SCOPE
2	Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA, Mohamed IN. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. Ther Clin Risk Manag. 2014 Nov 18;10:937-48. doi: 10.2147/TCRM.S72456. PMID: 25429224; PMCID: PMC4242696.	OUT OF SCOPE
3	Eccles E, Thompson JD, Roddam H. An evaluation of Fracture Liaison Services in the detection and management of osteoporotic fragility fractures: A narrative review. Radiography (Lond). 2018 Nov;24(4):392-395. doi: 10.1016/j.radi.2018.05.003. Epub 2018 May 25. PMID: 30292511.	STUDY DESIGN
4	Shipman KE, Doyle A, Arden H, Jones T, Gittoes NJ. Development of fracture liaison services: What have we learned? Injury. 2017 Dec;48 Suppl 7:S4-S9. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.030. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28870623.	STUDY DESIGN
5	Wu CH, Kao IJ, Hung WC, Lin SC, Liu HC, Hsieh MH, Bagga S, Achra M, Cheng TT, Yang RS. Economic impact and cost-effectiveness of fracture liaison services: a systematic review of the literature. Osteoporos Int. 2018 Jun;29(6):1227-1242. doi: 10.1007/s00198-018-4411-2. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29460102.	OUT OF SCOPE
6	Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, Chana J, Moss C, Edwards MH, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, Schneider MC, Kanis JA, Akesson K, Cooper C; IOF Fracture Working Group; EXCO. Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture® Best Practice Framework tool. Osteoporos Int. 2015 Nov;26(11):2573-8. doi: 10.1007/s00198-015-3192-0. Epub 2015 Jun 13. PMID: 26070301.	STUDY DESIGN
7	Geusens P, Bours SPG, Wyers CE, van den Bergh JP. Fracture liaison programs. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019 Apr;33(2):278-289. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.016. Epub 2019 May 16. PMID: 31547983.	STUDY DESIGN
8	Osuna PM, Ruppe MD, Tabatabai LS. FRACTURE LIAISON SERVICES: MULTIDISCIPLINARY APPROACHES TO SECONDARY FRACTURE PREVENTION. Endocr Pract. 2017 Feb;23(2):199-206. doi: 10.4158/EP161433.RA. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27849385.	OUT OF SCOPE
9	Mitchell P, Åkesson K. How to prevent the next fracture. Injury. 2018 Aug;49(8):1424-1429. doi: 10.1016/j.injury.2018.06.031. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29941286.	OUT OF SCOPE
10	Mitchell P, Åkesson K, Chandran M, Cooper C, Ganda K, Schneider M. Implementation of Models of Care for secondary osteoporotic fracture prevention and orthogeriatric Models of Care for osteoporotic hip fracture. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016 Jun;30(3):536-558. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.008. PMID: 27886945.	STUDY DESIGN
11	Sale JE, Beaton D, Posen J, Elliot-Gibson V, Bogoch E. Key outcomes are usually not reported in published fracture secondary prevention programs: results of a systematic review. Arch Orthop Trauma Surg. 2014 Feb;134(2):283-9. doi: 10.1007/s00402-011-1442-y. Epub 2011 Dec 11. PMID: 22160462.	STUDY DESIGN
12	Pioli G, Bendini C, Pignedoli P, Giusti A, Marsh D. Orthogeriatric co-management - managing frailty as well as fragility. Injury. 2018 Aug;49(8):1398-1402. doi: 10.1016/j.injury.2018.04.014. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29921533.	OUT OF SCOPE
13	Post-fracture care programs: A literature assessment of where secondary fracture prevention is today	abstract

14	Mitchell PJ, Cooper C, Fujita M, Halbout P, Åkesson K, Costa M, Dreinhöfer KE, Marsh DR, Lee JK, Chan DD, Javaid MK. Quality Improvement Initiatives in Fragility Fracture Care and Prevention. Curr Osteoporos Rep. 2019 Dec;17(6):510-520. doi: 10.1007/s11914-019-00544-8. PMID: 31734907.	OUT OF SCOPE
15	Mitchell PJ, Chem C. Secondary prevention and estimation of fracture risk. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013 Dec;27(6):789-803. doi: 10.1016/j.berh.2013.11.004. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24836336.	STUDY DESIGN
16	Chang LY, Tsai KS, Peng JK, Chen CH, Lin GT, Lin CH, Tu ST, Mao IC, Gau YL, Liu HC, Niu CC, Hsieh MH, Chien JT, Hung WC, Yang RS, Wu CH, Chan DC. The development of Taiwan Fracture Liaison Service network. Osteoporos Sarcopenia. 2018 Jun;4(2):47-52. doi: 10.1016/j.afos.2018.06.001. Epub 2018 Jun 7. PMID: 30775542; PMCID: PMC6362955.	OUT OF SCOPE
17	Beaudoin C, Bessette L, Jean S, Ste-Marie LG, Brown JP. The impact of educational interventions on modifiable risk factors for osteoporosis after a fragility fracture. Osteoporos Int. 2014 Jul;25(7):1821-30. doi: 10.1007/s00198-014-2618-4. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24519745.	OUT OF SCOPE
18	Vranken L, Wyers CE, van den Bergh JPW, Geusens PPMM. The Phenotype of Patients with a Recent Fracture: A Literature Survey of the Fracture Liaison Service. Calcif Tissue Int. 2017 Sep;101(3):248-258. doi: 10.1007/s00223-017-0284-1. Epub 2017 May 24. PMID: 28536889; PMCID: PMC5544781.	OUT OF SCOPE
19	There are no data about geriatric fracture liaison services. A literature review	abstract
20	Malgo F, Hamdy NAT, Ticheler CHJM, Smit F, Kroon HM, Rabelink TJ, Dekkers OM, Appelman-Dijkstra NM. Value and potential limitations of vertebral fracture assessment (VFA) compared to conventional spine radiography: experience from a fracture liaison service (FLS) and a meta-analysis. Osteoporos Int. 2017 Oct;28(10):2955-2965. doi: 10.1007/s00198-017-4137-6. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28842721; PMCID: PMC5624976.	OUT OF SCOPE
21	Cha YH, Ha YC, Park KS, Yoo JI. What is the Role of Coordinators in the Secondary Fracture Prevention Program? J Bone Metab. 2020 Aug;27(3):187-199. doi: 10.11005/jbm.2020.27.3.187. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32911583; PMCID: PMC7571241.	OUT OF SCOPE
22	Associations between health service use and quality of life 4-months after osteoporotic fracture in older adults: An analysis of data from the australian arm of the international cost and utility related to osteoporotic fractures study (AusICUROS)	abstract
23	A systematic approach to fragility fracture prevention for New Zealand	abstract
24	Beaupre LA, Lier D, Smith C, Evens L, Hanson HM, Juby AG, Kivi P, Majumdar SR; STOP-Fracture Team. A 3i hip fracture liaison service with nurse and physician co-management is cost-effective when implemented as a standard clinical program. Arch Osteoporos. 2020 Jul 22;15(1):113. doi: 10.1007/s11657-020-00781-w. Erratum in: Arch Osteoporos. 2020 Aug 27;15(1):136. PMID: 32699946..	OUT OF SCOPE
25	A clinical nurse specialist-led osteoporosis pre-assessment clinic	abstract
26	Abramsson L, Gustafsson M. Adherence to Bisphosphonates among People Admitted to an Orthopaedic and Geriatric Ward at a University Hospital in Sweden. Pharmacy (Basel). 2018;6(1):20. Published 2018 Feb 28. doi:10.3390/pharmacy6010020	COMPARISON
27	Adherence to oral bisphosphonate therapy in a fracture liaison service: A randomised controlled trial	abstract
28	A fracture-liaison service at “zero cost”? A university teaching hospital experience	abstract
29	A fracture liaison in an orthopaedic office did not improve adherence to treatment for patients with osteoporosis	abstract

30	Andersen S, Laurberg P. Age impact on clinical risk factors does not justify the age related change in referral pattern for osteoporosis assessment - Data from the Aalborg University Hospital Record for Osteoporosis Risk Assessment (AURORA). Maturitas. 2015 Mar;80(3):302-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.007. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25636241.	OUT OF SCOPE
31	Dreinhöfer KE, Mitchell PJ, Bégué T, Cooper C, Costa ML, Falaschi P, Hertz K, Marsh D, Maggi S, Nana A, Palm H, Speerin R, Magaziner J; on behalf of: the Fragility Fracture Network (FFN); European Geriatric Medicine Society (EuGMS); European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT); International Collaboration of Orthopaedic Nursing (ICON); International Geriatric Fracture Society (IGFS); International Osteoporosis Foundation (IOF). A global call to action to improve the care of people with fragility fractures. Injury. 2018 Aug;49(8):1393-1397. doi: 10.1016/j.injury.2018.06.032. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29983172.	OUT OF SCOPE
32	A model for improved management of fragility fractures: Navigating the fracture liaison service	abstract
33	Smallwood AJ, Schapira MM, Fedders M, Neuner JM. A pilot randomized controlled trial of a decision aid with tailored fracture risk tool delivered via a patient portal. Osteoporos Int. 2017 Feb;28(2):567-576. doi: 10.1007/s00198-016-3767-4. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27647529.	OUT OF SCOPE
34	Cui Y, Lix LM, Yang S, Morin SN, Leslie WD. A population-based study of postfracture care in Manitoba, Canada 2000/2001-2014/2015. Osteoporos Int. 2019 Oct;30(10):2119-2127. doi: 10.1007/s00198-019-05074-8. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31267162.	OUT OF SCOPE
35	Alqahtani FF, Messina F, Offiah AC. Are semi-automated software program designed for adults accurate for the identification of vertebral fractures in children? Eur Radiol. 2019 Dec;29(12):6780-6789. doi: 10.1007/s00330-019-06250-4. Epub 2019 May 22. PMID: 31119416; PMCID: PMC6828619.	OUT OF SCOPE
36	Kristensen PK, Thillemann TM, Søballe K, Johnsen SP. Are process performance measures associated with clinical outcomes among patients with hip fractures? A population-based cohort study. Int J Qual Health Care. 2016 Dec 1;28(6):698-708. doi: 10.1093/intqhc/mzw093. PMID: 27591269.	OUT OF SCOPE
37	A retrospective cohort study on the outcome of structured secondary prevention program in fragility hip fracture patients	abstract
38	Sadat-Ali M, AlShammari SM, Uddin FZ, Alani FM, Dahduli OS. Are we closing the gaps in the management of osteoporosis following fragility fractures of the femur? J Int Med Res. 2019 May;47(5):1843-1847. doi: 10.1177/0300060518819630. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30616478; PMCID: PMC6567753.	OUT OF SCOPE
39	Wimalasena B, Harris R. Auckland City Hospital's Ortho-Geriatric Service: an audit of patients aged over 65 with fractured neck of femur. N Z Med J. 2016 Jul 1;129(1437):15-26. PMID: 27362595.	OUT OF SCOPE
40	Wilton-Clark MS, Feasel AL, Kline GA, Billington EO. Autonomy begets adherence: decisions to start and persist with osteoporosis treatment after group medical consultation. Arch Osteoporos. 2020 Sep 5;15(1):138. doi: 10.1007/s11657-020-00809-1. PMID: 32888079.	OUT OF SCOPE
41	Mendis AS, Ganda K, Seibel MJ. Barriers to secondary fracture prevention in primary care. Osteoporos Int. 2017 Oct;28(10):2913-2919. doi: 10.1007/s00198-017-4131-z. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28664275.	OUT OF SCOPE
42	Alvaro R, Pennini A, Zannetti EB, Cittadini N, Feola M, Rao C, D'Agostino F, Vellone E, Tarantino U. Bone care nurses and the evolution of the nurse's educational function: the Guardian Angel(®) research project. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015 Jan-Apr;12(1):43-6. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.1.043. PMID: 26136795; PMCID: PMC4469225.	OUT OF SCOPE

43	Tokuda T, Hasegawa J, Matsuda A, Hagino H. Bone mineral density in residents of care facilities for the aged and effect of pharmacotherapy. Yonago Acta Med. 2014 Mar;57(1):45-52. Epub 2014 Apr 28. PMID: 25067877; PMCID: PMC4110689.	OUTCOME
44	Breaking new ground: Early results from a new orthogeriatric service at a major teaching hospital	abstract
45	Rinat B, Rubin G, Orbach H, Giwnewer U, Rozen N. Can orthopedic surgeons help create a better head start for osteoporosis treatment after hip fracture? Medicine (Baltimore). 2016 Jul;95(27):e4141. doi: 10.1097/MD.0000000000004141. PMID: 27399130; PMCID: PMC5058859.	OUT OF SCOPE
46	Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, Kyer C, Cooper C; IOF Fracture Working Group. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. Osteoporos Int. 2013 Aug;24(8):2135-52. doi: 10.1007/s00198-013-2348-z. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23589162; PMCID: PMC3706734.	OUT OF SCOPE
47	Auais M, Morin S, Nadeau L, Finch L, Mayo N. Changes in frailty-related characteristics of the hip fracture population and their implications for healthcare services: evidence from Quebec, Canada. Osteoporos Int. 2013 Oct;24(10):2713-24. doi: 10.1007/s00198-013-2390-x. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23743612.	OUT OF SCOPE
48	Change in osteoporosis treatment rates after implementation of an electronic consult service for patients with recent fracture	abstract
49	Yoshii I, Kitaoka K, Hashimoto K. Clinical characteristics of osteoporotic second hip fracture: From the data of Clinical Pathway with Regional Alliance in rural region in Japan. J Orthop Sci. 2019 Sep;24(5):836-841. doi: 10.1016/j.jos.2018.12.029. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30772124.	OUT OF SCOPE
50	Choi JY, Park SM. Clinical Characteristics of Primary and Secondary Osteoporotic Fractures: Data from Single Referral Center Emergency Department. J Bone Metab. 2019 Nov;26(4):263-270. doi: 10.11005/jbm.2019.26.4.263. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31832392; PMCID: PMC6901694.	OUT OF SCOPE
51	Sarfani S, Scrabeck T, Kearns AE, Berger RA, Kakar S. Clinical efficacy of a fragility care program in distal radius fracture patients. J Hand Surg Am. 2014 Apr;39(4):664-9. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.01.009. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24576753.	OUT OF SCOPE
52	Closing the treatment GAP: Establishment of a fracture liaison service in Germany	abstract
53	Closing the treatment gap in Poland-our experiences	abstract
54	Cost effectiveness evaluation of fracture liaison services for the management of osteoporosis in Sweden	abstract
55	Yong JH, Masucci L, Hoch JS, Sujic R, Beaton D. Cost-effectiveness of a fracture liaison service--a real-world evaluation after 6 years of service provision. Osteoporos Int. 2016 Jan;27(1):231-40. doi: 10.1007/s00198-015-3280-1. Epub 2015 Aug 15. PMID: 26275439.	OUT OF SCOPE
56	Majumdar SR, Lier DA, McAlister FA, Johnson JA, Rowe BH, Beaupre LA. Cost-Effectiveness of Osteoporosis Interventions to Improve Quality of Care After Upper Extremity Fracture: Results From a Randomized Trial (C-STOP Trial). J Bone Miner Res. 2019 Jul;34(7):1220-1228. doi: 10.1002/jbmr.3699. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30779861.	OUT OF SCOPE
57	Leal J, Gray AM, Hawley S, Prieto-Alhambra D, Delmestri A, Arden NK, Cooper C, Javaid MK, Judge A; and the REFReSH Study Group. Cost-Effectiveness of Orthogeriatric and Fracture Liaison Service Models of Care for Hip Fracture Patients: A Population-Based Study. J Bone Miner Res. 2017 Feb;32(2):203-211. doi: 10.1002/jbmr.2995. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27632945; PMCID: PMC5321497.	OUT OF SCOPE
58	Cooper MS, Palmer AJ, Seibel MJ. Cost-effectiveness of the Concord Minimal Trauma Fracture Liaison service, a prospective, controlled fracture prevention study. Osteoporos Int. 2012 Jan;23(1):97-107. doi: 10.1007/s00198-011-1802-z. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21953475.	OUT OF SCOPE

59	Horikawa A, Miyakoshi N, Shimada Y, Kodama H. Comparison of activities of daily living after osteoporotic hip fracture surgery in patients admitted from home and from geriatric health service facilities. Clin Interv Aging. 2014 Oct 30;9:1847-51. doi: 10.2147/CIA.S69244. PMID: 25378917; PMCID: PMC4218892.	OUT OF SCOPE
60	Coordination of postfracture osteoporosis care by rheumatologist and nurse; preliminary results	abstract
61	Cross-sectoral care of patients with fragility fractures	abstract
62	CTF/FLS: What have we achieved	abstract
63	Drew S, Sheard S, Chana J, Cooper C, Javaid MK, Judge A; REFReSH study group. Describing variation in the delivery of secondary fracture prevention after hip fracture: an overview of 11 hospitals within one regional area in England. Osteoporos Int. 2014 Oct;25(10):2427-33. doi: 10.1007/s00198-014-2775-5. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24964893; PMCID: PMC4177230.	OUT OF SCOPE
64	Swart E, Vasudeva E, Makhni EC, Macaulay W, Bozic KJ. Dedicated Perioperative Hip Fracture Comanagement Programs are Cost-effective in High-volume Centers: An Economic Analysis. Clin Orthop Relat Res. 2016 Jan;474(1):222-33. doi: 10.1007/s11999-015-4494-4. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26260393; PMCID: PMC4686498.	OUT OF SCOPE
65	Toal M, McLoughlin C, Pierce N, Moss J, English S, Lindsay JR. Detection of vertebral fracture in an acute hospital setting: an intervention to reduce future fracture risk through fracture liaison service intervention? Arch Osteoporos. 2020 Oct 10;15(1):160. doi: 10.1007/s11657-020-00832-2. PMID: 33040188; PMCID: PMC7547950.	OUT OF SCOPE
66	Saltvedt I, Prestmo A, Einarsen E, Johnsen LG, Helbostad JL, Sletvold O. Development and delivery of patient treatment in the Trondheim Hip Fracture Trial. A new geriatric in-hospital pathway for elderly patients with hip fracture. BMC Res Notes. 2012 Jul 16;5:355. doi: 10.1186/1756-0500-5-355. PMID: 22800378; PMCID: PMC3463430.	OUT OF SCOPE
67	Differences in clinical parameters between residential care facility dwellers and community dwellers admitted with hip fracture, and impact on length of stay in one UK unit	abstract
68	Mori T, Tamiya N, Jin X, Jeon B, Yoshie S, Iijima K, Ishizaki T. Estimated expenditures for hip fractures using merged healthcare insurance data for individuals aged ≥ 75 years and long-term care insurance claims data in Japan. Arch Osteoporos. 2018 Mar 30;13(1):37. doi: 10.1007/s11657-018-0448-2. Erratum in: Arch Osteoporos. 2019 Feb 27;14(1):25. PMID: 29603078; PMCID: PMC6394769.	OUT OF SCOPE
69	Estimated long term cost savings from implementing a fracture liaison service ata hospital in Denmark	OUT OF SCOPE
70	Majumdar SR, Lier DA, Hanley DA, Juby AG, Beaupre LA; STOP-PRIHS Team. Economic evaluation of a population-based osteoporosis intervention for outpatients with non-traumatic non-hip fractures: the "Catch a Break" 1i [type C] FLS. Osteoporos Int. 2017 Jun;28(6):1965-1977. doi: 10.1007/s00198-017-3986-3. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28275838; PMCID: PMC5486946.	OUT OF SCOPE
71	Moriwaki K, Noto S. Economic evaluation of osteoporosis liaison service for secondary fracture prevention in postmenopausal osteoporosis patients with previous hip fracture in Japan. Osteoporos Int. 2017 Feb;28(2):621-632. doi: 10.1007/s00198-016-3777-2. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27699441.	OUT OF SCOPE
72	Educational programs for patients with osteoporosis in clinical practice	abstract
73	Effects of an interprofessional geriatric medical service on outcomes in older adults with hip fractures	abstract

74	Aftab A, Awan WA, Habibullah S, Lim JY. Effects of fragility fracture integrated rehabilitation management on mobility, activity of daily living and cognitive functioning in elderly with hip fracture. Pak J Med Sci. 2020 Jul-Aug;36(5):965-970. doi: 10.12669/pjms.36.5.2412. PMID: 32704272; PMCID: PMC7372678.	OUTCOME
75	Cabana F, Pagé C, Svotelis A, Langlois-Michaud S, Tousignant M. Is an in-home telerehabilitation program for people with proximal humerus fracture as effective as a conventional face-to face rehabilitation program? A study protocol for a noninferiority randomized clinical trial. BMC Sports Sci Med Rehabil. 2016 Aug 26;8(1):27. doi: 10.1186/s13102-016-0051-z. PMID: 27570627; PMCID: PMC5000429.	Study protocol
76	Effectiveness of a private, orthopedic practice-based osteoporosismanagement program for prevention of recurrent fractures	abstract
77	Aghamirsalim M, Mehrpour SR, Kamrani RS, Sorbi R. Effectiveness of educational intervention on undermanagement of osteoporosis in fragility fractures. Arch Orthop Trauma Surg. 2012 Oct;132(10):1461-5. doi: 10.1007/s00402-012-1569-5. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22736021.	OUT OF SCOPE
78	Effectiveness or Orthopedic Intervention in Osteoporosis Management After a Fracture of the Hip With Cost-Benefit Analysis	OUT OF SCOPE
79	Zhang M. Effect of HBM Rehabilitation Exercises on Depression, Anxiety and Health Belief in Elderly Patients with Osteoporotic Fracture. Psychiatr Danub. 2017 Dec;29(4):466-472. doi: 10.24869/psyd.2017.466. PMID: 29197204.	OUTCOME
80	van der Velde RY, Bours SPG, Wyers CE, Lems WF, Geusens PPMM, van den Bergh JPW. Effect of implementation of guidelines on assessment and diagnosis of vertebral fractures in patients older than 50 years with a recent non-vertebral fracture. Osteoporos Int. 2017 Oct;28(10):3017-3022. doi: 10.1007/s00198-017-4147-4. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28748385; PMCID: PMC5624971.	OUT OF SCOPE
81	Basilici Zannetti E, D'Agostino F, Cittadini N, Feola M, Pennini A, Rao C, Vellone E, Tarantino U, Alvaro R. Effect of tailored educational intervention to improve self-care maintenance and quality of life in postmenopausal osteoporotic women after a fragility fracture: the Guardian Angel® study. Ig Sanita Pubbl. 2017 Jan-Feb;73(1):65-76. PMID: 28428645.	OUT OF SCOPE
82	Efficacy of Physiotherapist-supervised Rehabilitation After Proximal Humerus Fracture	No publications
83	Casey SD, Stevenson DE, Mumma BE, Slee C, Wolinsky PR, Hirsch CH, Tyler K. Emergency Department Pain Management Following Implementation of a Geriatric Hip Fracture Program. West J Emerg Med. 2017 Jun;18(4):585-591. doi: 10.5811/westjem.2017.3.32853. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28611877; PMCID: PMC5468062.	OUTCOME
84	Evaluation of cost-effectiveness of a multidisciplinary hip fracture management program in Hong Kong	abstract
85	O'Brien LK, Armstrong AD, Hassenbein SE, Fox EJ. Evaluation of Patients' Response Toward Osteoporosis Letter Intervention Versus Phone Call Plus Letter Intervention. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2015 Dec;6(4):246-50. doi: 10.1177/2151458515604359. PMID: 26623157; PMCID: PMC4647194.	OUT OF SCOPE
86	Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. Clin Interv Aging. 2017 Jan 10;12:117-127. doi: 10.2147/CIA.S85551. PMID: 28138228; PMCID: PMC5237590.	STUDY DESIGN
87	Briot K. Fracture Liaison Services. Curr Opin Rheumatol. 2017 Jul;29(4):416-421. doi: 10.1097/BOR.0000000000000401. PMID: 28426444.	STUDY DESIGN
88	Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Beaton D, Sale J, Josse RG. Fracture Prevention in the Orthopaedic Environment: Outcomes of a Coordinator-Based Fracture Liaison Service. J Bone Joint Surg Am. 2017 May 17;99(10):820-831. doi: 10.2106/JBJS.16.01042. PMID: 28509822.	COMPARISON

89	Chang CB, Yang RS, Chang LY, Peng JK, Tsai KS, Huang WJ, Yang TH, Chan DC. Fracture types affect clinical outcomes of patients managed within the fracture liaison and osteoporosis medication management services. Sci Rep. 2019 Jul 12;9(1):10089. doi: 10.1038/s41598-019-46315-4. PMID: 31300660; PMCID: PMC6626060.	COMPARISON
90	Fracture type on the outcome of patients managed within the fracture liaison and osteoporosis medication management services	abstract
91	Pennestrì F, Corbetta S, Favero V, Banfi G. Fragility Fracture Prevention-Implementing a Fracture Liaison Service in a High Volume Orthopedic Hospital. Int J Environ Res Public Health. 2019 Dec 4;16(24):4902. doi: 10.3390/ijerph16244902. PMID: 31817294; PMCID: PMC6950760.	COMPARISON
92	Lim SK, Beom J, Lee SY, Lim JY. Functional Outcomes of Fragility Fracture Integrated Rehabilitation Management in Sarcopenic Patients after Hip Fracture Surgery and Predictors of Independent Ambulation. J Nutr Health Aging. 2019;23(10):1034-1042. doi: 10.1007/s12603-019-1289-4. PMID: 31781735.	POPULATION
93	Kelly M, Kates SL. Geriatric fracture centers-improved patient care and economic benefits : English Version. Unfallchirurg. 2017 Dec;120(Suppl 1):1-4. English. doi: 10.1007/s00113-015-0092-x. PMID: 26537967.	OUT OF SCOPE
94	Quatman, Carmen E., and Julie A. Switzer. "Geriatric orthopaedics: a new paradigm for management of older patients." Current geriatrics reports 6.1 (2017): 15-19.	OUT OF SCOPE
95	Pekkarinen T, Löyttyniemi E, Välimäki M. Hip fracture prevention with a multifactorial educational program in elderly community-dwelling Finnish women. Osteoporos Int. 2013 Dec;24(12):2983-92. doi: 10.1007/s00198-013-2381-y. Epub 2013 May 8. PMID: 23652464.	OUT OF SCOPE
96	HIP Mobile: A community-based monitoring, rehabilitation and learning e-system for patients following a hip fracture	abstract
97	Liem, I. S., Kammerlander, C., Suhm, N., Blauth, M., Roth, T., Gosch, M., ... & Investigation performed with the assistance of the AOTrauma Network. (2013). Identifying a standard set of outcome parameters for the evaluation of orthogeriatric co-management for hip fractures. Injury, 44(11), 1403-1412.	STUDY DESIGN
98	Wu CH, Chen CH, Chen PH, Yang JJ, Chang PC, Huang TC, Bagga S, Sharma Y, Lin RM, Chan DC. Identifying characteristics of an effective fracture liaison service: systematic literature review. Osteoporos Int. 2018 May;29(5):1023-1047. doi: 10.1007/s00198-017-4370-z. Epub 2018 Mar 10. PMID: 29525971.	STUDY DESIGN
99	Lynch G, Tower M, Venturato L. Identifying outcomes associated with co-managed care models for patients who have sustained a hip fracture: an integrative literature review. Int J Orthop Trauma Nurs. 2015 Aug;19(3):140-54. doi: 10.1016/j.ijotn.2014.07.002. Epub 2014 Aug 8. PMID: 26122595.	STUDY DESIGN
100	Kennedy CC, Thabane L, Ioannidis G, Adachi JD, Papaioannou A; ViDOS Investigators. Implementing a knowledge translation intervention in long-term care: feasibility results from the Vitamin D and Osteoporosis Study (ViDOS). J Am Med Dir Assoc. 2014 Dec;15(12):943-5. doi: 10.1016/j.jamda.2014.05.007. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24953541; PMCID: PMC5096938.	OUT OF SCOPE
101	Misselbrook, G. P., Jackman, D., Vora, C., Briant-Evans, T., & Wilkinson, A. (2020). Implementing and improving the ReSPECT process within medical and orthopaedic departments of a district general hospital. Progress in Palliative Care, 28(4), 254-259.	OUT OF SCOPE

102	Vrignaud A, Pelletier S, Dernis E, Moui Y, Haettich B. Improvement in the primary and secondary prevention of osteoporosis by a Fracture Liaison Service: feedback from a single French center care pathway. Arch Osteoporos. 2018 Oct 15;13(1):110. doi: 10.1007/s11657-018-0523-8. PMID: 30324242.	OUT OF SCOPE
103	Jia KQ, Southerland L, Phieffer L, Stephens JA, Ing SW. Incorporation of a patient navigator into a secondary fracture prevention program identifies barriers to patient care. Aging Clin Exp Res. 2020 Dec;32(12):2557-2564. doi: 10.1007/s40520-020-01486-3. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32030610.	OUT OF SCOPE
104	Anderson-Wurf J, Harding C, Seal A. Increasing the knowledge, identification and treatment of osteoporosis through education and shared decision-making with residents living in a retirement village community. Australas J Ageing. 2018 Mar;37(1):E17-E22. doi: 10.1111/ajag.12494. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29336098.	OUT OF SCOPE
105	Integrated approach to prevent refracture: The fracture unit project of the ortomed scientific society	abstract
106	Integrated osteoporosis, sarcopenia, fall related screening, education, and health promotion program for high risk population in Taiwan	abstract
107	Irwin AN, Billups SJ, Heilmann RM. Labor costs and economic impact of a primary care clinical pharmacy service on postfracture care in postmenopausal women. Pharmacotherapy. 2015 Mar;35(3):243-50. doi: 10.1002/phar.1554. PMID: 25809175.	OUT OF SCOPE
108	Liem IS, Kammerlander C, Suhm N, Kates SL, Blauth M. Literature review of outcome parameters used in studies of Geriatric Fracture Centers. Arch Orthop Trauma Surg. 2014 Feb;134(2):181-7. doi: 10.1007/s00402-012-1594-4. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22854843.	STUDY DESIGN
109	Management of fragility fractures: impact of the optimus initiative on family physicians	abstract
110	Switzer JA, Schroder LK. Mobile Outreach: An Innovative Program for Older Orthopedic Patients in Care Facilities. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2019;10:2151459319826476. Published 2019 Mar 10. doi:10.1177/2151459319826476	OUT OF SCOPE
111	Ioannidis G, Flahive J, Pickard L, Papaioannou A, Chapurlat RD, Saag KG, Silverman S, Anderson FA Jr, Gehlbach SH, Hooven FH, Boonen S, Compston JE, Cooper C, Díez-Perez A, Greenspan SL, Lacroix AZ, Lindsay R, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Siris ES, Watts NB, Adachi JD; GLOW Investigators. Non-hip, non-spine fractures drive healthcare utilization following a fracture: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Osteoporos Int. 2013 Jan;24(1):59-67. doi: 10.1007/s00198-012-1968-z. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22525976; PMCID: PMC4878124.	OUT OF SCOPE
112	Begum RA, Ali L, Akter J, Takahashi O, Fukui T, Rahman M. Osteopenia and osteoporosis among 16-65 year old women attending outpatient clinics. J Community Health. 2014 Dec;39(6):1071-6. doi: 10.1007/s10900-014-9853-7. PMID: 24599664.	OUT OF SCOPE
113	Osteoporosis screening and treatment among Veterans with recent low-trauma fracture after implementation of a centralized, interdisciplinary bone health service	abstract
114	Kennedy CC, Ioannidis G, Thabane L, et al. Osteoporosis prescribing in long-term care: impact of a provincial knowledge translation strategy. Can J Aging. 2015;34(2):137-148. doi:10.1017/S0714980815000057	OUT OF SCOPE
115	Robinson WA, Carlson BC, Poppendeck H, Wanderman NR, Bunta AD, Murphy S, Sietsema DL, Daffner SD, Edwards BJ, Watts NB, Tosi LL, Anderson PA, Freedman BA. Osteoporosis-related Vertebral Fragility Fractures: A Review and Analysis	OUT OF SCOPE

	of the American Orthopaedic Association's Own the Bone Database. Spine (Phila Pa 1976). 2020 Apr 15;45(8):E430-E438. doi: 10.1097/BRS.0000000000003324. PMID: 31770343.	
116	Sorbi R, Aghamirsalim M. Osteoporotic Fracture Program management: who should be in charge? A comparative survey of knowledge in orthopaedic surgeons and internists. Orthop Traumatol Surg Res. 2013 Oct;99(6):723-30. doi: 10.1016/j.otsr.2013.03.022. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23849486.	OUT OF SCOPE
117	Eekman DA, van Helden SH, Huisman AM, Verhaar HJ, Bultink IE, Geusens PP, Lips P, Lems WF. Optimizing fracture prevention: the fracture liaison service, an observational study. Osteoporos Int. 2014 Feb;25(2):701-9. doi: 10.1007/s00198-013-2481-8. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24030287.	OUT OF SCOPE
118	Sabharwal S, Wilson H. Orthogeriatrics in the management of frail older patients with a fragility fracture. Osteoporos Int. 2015 Oct;26(10):2387-99. doi: 10.1007/s00198-015-3166-2. Epub 2015 May 19. PMID: 25986384.	STUDY DESIGN
119	Gosch M, Hoffmann-Weltin Y, Roth T, Blauth M, Nicholas JA, Kammerlander C. Orthogeriatric co-management improves the outcome of long-term care residents with fragility fractures. Arch Orthop Trauma Surg. 2016 Oct;136(10):1403-9. doi: 10.1007/s00402-016-2543-4. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27501701; PMCID: PMC5025484.	OUT OF SCOPE
120	Barton DW, Griffin DC, Carmouche JJ. Orthopedic surgeons' views on the osteoporosis care gap and potential solutions: survey results. J Orthop Surg Res. 2019 Mar 6;14(1):72. doi: 10.1186/s13018-019-1103-3. PMID: 30841897; PMCID: PMC6402163.	OUT OF SCOPE
121	Varacallo MA, Fox EJ, Paul EM, Hassenbein SE, Warlow PM. Patients' response toward an automated orthopedic osteoporosis intervention program. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2013 Sep;4(3):89-98. doi: 10.1177/2151458513502039. PMID: 24319621; PMCID: PMC3848331.	OUT OF SCOPE
122	Luc M, Corriveau H, Boire G, Filiatrault J, Beaulieu MC, Gaboury I. Patient-Related Factors Associated with Adherence to Recommendations Made by a Fracture Liaison Service: A Mixed-Method Prospective Study. Int J Environ Res Public Health. 2018 May 9;15(5):944. doi: 10.3390/ijerph15050944. PMID: 29747415; PMCID: PMC5981983.	COMPARISON
123	Sale JE, Hawker G, Cameron C, Bogoch E, Jain R, Beaton D, Jaglal S, Funnell L. Perceived messages about bone health after a fracture are not consistent across healthcare providers. Rheumatol Int. 2015 Jan;35(1):97-103. doi: 10.1007/s00296-014-3079-y. Epub 2014 Jun 25. Erratum in: Rheumatol Int. 2015 Jan;35(1):105. PMID: 24962740.	OUT OF SCOPE
124	Physiotherapy rehabilitation for osteoporotic vertebral fracture-A randomised controlled trial and economic evaluation (PROVE trial): ISRCTN 49117867	abstract
125	Ganda K, Schaffer A, Seibel MJ. Predictors of re-fracture amongst patients managed within a secondary fracture prevention program: a 7-year prospective study. Osteoporos Int. 2015 Feb;26(2):543-51. doi: 10.1007/s00198-014-2880-5. Epub 2014 Sep 5. PMID: 25189427.	OUT OF SCOPE
126	Angthong C, Rodjanawijitkul S, Samart S, Angthong W. Prevalence of bone mineral density testing and osteoporosis management following low- and high-energy fractures. Acta Orthop Traumatol Turc. 2013;47(5):318-22. doi: 10.3944/aott.2013.3065. PMID: 24164940.	OUT OF SCOPE
127	De Rui M, Veronese N, Manzato E, Sergi G. Role of comprehensive geriatric assessment in the management of osteoporotic hip fracture in the elderly: an overview. Disabil Rehabil. 2013 May;35(9):758-65. doi: 10.3109/09638288.2012.707747. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22877311.	STUDY DESIGN
128	Secondary fracture prevention programs: Experiences from the field	abstract

129	A demonstration study of the fracture liaison service (FLS) model of care for patients with osteoporotic fractures	ABSTRACT
130	A fracture liaison service utilizing emergency department information systems to identify patients with fragility fracture improved treatment and recurrent fracture rates and is cost effective: A 12 months analysis	ABSTRACT
131	A “Fracture Unit” to bridge the osteoporosis care gap	ABSTRACT
132	A nurse-led fracture liaison service has potential to maximise the diagnosis and treatment of osteoporosis: Results of the hoof project	ABSTRACT
133	A randomized controlled trial of early initiation of osteoporosis assessment and management in the acute setting of the fracture clinic	ABSTRACT
134	Comparative re-fracture rates in hospitals with and without a fracture liaison service: A 6 month historical cohort study	ABSTRACT
135	Decreased mortality risk, but unchanged subsequent fracture risk after introduction of a fracture liaison service: A 3 year follow-up survey	ABSTRACT
136	Establishment of a comprehensive geriatric hip fracture program: 1-year follow up	ABSTRACT
137	Early findings of a technology driven FLS in improving identification, treatment and follow up of hip fracture patients	ABSTRACT
138	Effectiveness of an orthogeriatric fracture liaison service compared with standard care	ABSTRACT
139	Joeris A, Hurtado-Chong A, Hess D, Kalampoki V, Blauth M. Evaluation of the geriatric co-management for patients with fragility fractures of the proximal femur (Geriatric Fracture Centre (GFC) concept): protocol for a prospective multicentre cohort study. BMJ Open. 2017 Jul 12;7(7):e014795. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014795. PMID: 28706089; PMCID: PMC5734300.	STUDY PROTOCOL
140	Evolution of a fracture prevention program : A review of our experience at the Ohio state university	ABSTRACT
141	First year of a fracture liaison service: Impact on mortality and re-fracture rates in elderly hip fracture patients	ABSTRACT
142	Fracture liaison services evaluation of effectiveness in preventinghip fractures	ABSTRACT
143	Fracture liaison service in an open health care system and changes in post-fracture management	ABSTRACT
144	Fracture liaison service: Real world confirmation of cost saving	ABSTRACT
145	Fracture Liaison Service at a University Hospital with Level 1 Trauma Center 1 year later	ABSTRACT
146	Implementation of Fracture Liaison Services in two Swedish hospitals was associated with reduced risk of recurrent clinical fractures in patients with osteoporotic fracture	ABSTRACT
147	Implementing a fracture liaison service in a large academic medical center	ABSTRACT
148	Mortality after a recent clinical fracture before and after the introduction of a Fracture Liaison Service	ABSTRACT
149	Outcomes of a Fracture Liaison Service at an Academic Health Center	ABSTRACT
150	Post fracture osteoporosis care in rheumatoid arthritis (RA)	ABSTRACT

151	Niedhart C, Preising A, Eichhorn C. Signifikante Reduktion von Krankenhauseinweisungen aufgrund osteoporoseassoziierter Frakturen durch intensivierte multimodale Therapie - Ergebnisse der Integrierten Versorgung Osteoporose Nordrhein [Significant reduction of osteoporosis fracture-related hospitalisation rate due to intensified, multimodal treatment - results from the Integrated Health Care Network Osteoporosis North Rhine]. Z Orthop Unfall. 2013 Feb;151(1):20-4. German. doi: 10.1055/s-0032-1328206. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23423587.	FOREIGN LANGUAGE
152	The establishment of an orthogeriatric service improves patient outcomes following a hip fracture	ABSTRACT
153	The fracture unit to bridge the osteoporosis care gap in Italy	ABSTRACT
154	The orthogeriatric comanagement improves clinical outcomes compared with consultant geriatric service and traditional model	ABSTRACT
155	Liu, Stephen K et al. “Quality of osteoporosis care of older Medicare recipients with fragility fractures: 2006 to 2010.” Journal of the American Geriatrics Society vol. 61,11 (2013): 1855-62. doi:10.1111/jgs.12507	OUT OF SCOPE
156	Radius Fracture Anesthesia and Rehabilitation (RADAR)	OUT OF SCOPE
157	Duckham RL, Masud T, Taylor R, Kendrick D, Carpenter H, Iliffe S, Morris R, Gage H, Skelton DA, Dinan-Young S, Brooke-Wavell K. Randomised controlled trial of the effectiveness of community group and home-based falls prevention exercise programmes on bone health in older people: the ProAct65+ bone study. Age Ageing. 2015 Jul;44(4):573-9. doi: 10.1093/ageing/afv055. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25906791; PMCID: PMC4476850.	OUT OF SCOPE
158	Moran CP, English S, Beringer T, Lindsay JR. Real World Experience of Denosumab Treatment in the Belfast Osteoporosis Service. Ulster Med J. 2019 Sep;88(3):150-156. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31619848; PMCID: PMC6790640.	OUT OF SCOPE
159	Růžičková O, Killinger Z, Kasalický P, Hamilton L, Tyl R, Tomková S, Kalouche-Khalil L. Real-world Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis Treated with Denosumab: A Prospective Observational Study in the Czech Republic and Slovakia. Adv Ther. 2018 Oct;35(10):1713-1728. doi: 10.1007/s12325-018-0779-9. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30191465; PMCID: PMC6182647.	OUT OF SCOPE
160	Mitchell RM, Jewell P, Javaid MK, McKean D, Ostlere SJ. Reporting of vertebral fragility fractures: can radiologists help reduce the number of hip fractures?. Arch Osteoporos. 2017;12(1):71. doi:10.1007/s11657-017-0363-y	OUT OF SCOPE
161	Jin, Caixia, Jing Dong, and Shujie Han. "Risk factors analysis and rehabilitation nursing countermeasures of senile osteoporotic fracture." (2017).	OUT OF SCOPE
162	Antonelli M, Einstadter D, Magrey M. Screening and treatment of osteoporosis after hip fracture: comparison of sex and race. J Clin Densitom. 2014 Oct-Dec;17(4):479-83. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.009. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24657109.	OUT OF SCOPE
163	Hemmeler C, Morell S, Amsler F, Gross T. Screening for osteoporosis following non-vertebral fractures in patients aged 50 and older independently of gender or level of trauma energy-a Swiss trauma center approach. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):38. doi: 10.1007/s11657-017-0334-3. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28391563.	OUT OF SCOPE
164	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. 2013 Nov;24(11):2809-17. doi: 10.1007/s00198-013-2368-8. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23615816.	OUT OF SCOPE
165	Pflimlin A, Gournay A, Delabrière I, Chantelot C, Puisieux F, Cortet B, Paccou J. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Lille University Hospital's Fracture Liaison Service between January 2016 and January 2018.	OUT OF SCOPE

	Osteoporos Int. 2019 Sep;30(9):1779-1788. doi: 10.1007/s00198-019-05036-0. Epub 2019 Jun 5. Erratum in: Osteoporos Int. 2019 Jul 8;: PMID: 31190123.	
166	Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures in Residents of Long-Term Care Facilities	OUT OF SCOPE
167	Abbad N, Lemeunier L, Chantelot C, Puisieux F, Cortet B. Secondary prevention program for osteoporotic fractures at Lille University Hospital. Presse Med. 2016 Mar;45(3):375-7. doi: 10.1016/j.lpm.2015.11.007. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26826897.	OUT OF SCOPE
168	Stop At One Stockholm (SAOS)- Secondary Fracture Prevention Through Active Patient Identification and Staff Education	No publications
169	Sale JE, Cameron C, Hawker G, Jaglal S, Funnell L, Jain R, Bogoch E. Strategies used by an osteoporosis patient group to navigate for bone health care after a fracture. Arch Orthop Trauma Surg. 2014 Feb;134(2):229-35. doi: 10.1007/s00402-013-1889-0. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24276358.	OUT OF SCOPE
170	Mackey PA, Rosenthal LD, Mi L, Whitaker MD. Subsequent Fracture Prevention in Patients 50 Years and Older With Fragility Fractures: A Quality Improvement Initiative. J Healthc Qual. 2019 Jan/Feb;41(1):17-22. doi: 10.1097/JHQ.0000000000000133. PMID: 29553966.	OUT OF SCOPE
171	Shimodan S, Sato D, Takahashi K, Nakamura Y, Hyakkan R, Watanabe T, Hishimura R, Ota M, Shimizu H, Hojo Y, Hasegawa Y, Chubachi T, Yasui K, Tsujimoto T, Tsukuda Y, Asano T, Takahashi D, Takahata M, Iwasaki N, Shimizu T. Ten years change in post-fracture care for hip fracture patients. J Bone Miner Metab. 2020 Mar;38(2):222-229. doi: 10.1007/s00774-019-01047-3. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31583538.	OUT OF SCOPE
172	Chandran M, Tay D, Huang XF, Hao Y. The burden of inpatient care for diabetic and non-diabetic patients with osteoporotic hip fractures-does it differ? An analysis of patients recruited into a fracture liaison service in Southeast Asia. Arch Osteoporos. 2018 Mar 15;13(1):27. doi: 10.1007/s11657-018-0440-x. PMID: 29546650.	OUT OF SCOPE
173	The Chaos Clinic for prevention of falls and related injuries: a randomised, controlled trial	No publications
174	The Comparison of Comprehensive Multi-disciplinary Program and Conventional Care Program on Fragility Fracture Elderly	No publications
175	Jo WS, Cho EH, Kang BJ, et al. The Impact of Educational Interventions on Osteoporosis Knowledge among Korean Osteoporosis Patients. J Bone Metab. 2018;25(2):115-121. doi:10.11005/jbm.2018.25.2.115	OUT OF SCOPE
176	Dewan N, MacDermid JC, MacIntyre NJ, Grewal R. Therapist's practice patterns for subsequent fall/osteoporotic fracture prevention for patients with a distal radius fracture. J Hand Ther. 2019 Oct-Dec;32(4):497-506. doi: 10.1016/j.jht.2018.03.001. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29705078.	OUT OF SCOPE
177	Bolzetta F, Wetle T, Besdine R, Noale M, Cester A, Crepaldi G, Maggi S, Veronese N. The relationship between different settings of medical service and incident frailty. Exp Gerontol. 2018 Jul 15;108:209-214. doi: 10.1016/j.exger.2018.04.023. Epub 2018 May 3. PMID: 29730329; PMCID: PMC6326371.	OUTCOME
178	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. 2014 Jan;11(1):31-5. PMID: 25002877; PMCID: PMC4064438.	OUT OF SCOPE
179	Mo J, Huang K, Wang X, Sheng X, Wang Q, Fang X, Fan S. The Sensitivity of Orthopaedic Surgeons to the Secondary Prevention of Fragility Fractures. J Bone Joint Surg Am. 2018 Dec 19;100(24):e153. doi: 10.2106/JBJS.17.01297. PMID: 30562300.	OUT OF SCOPE

180	Yeap SS, Nur Fazirah MFR, Nur Aisyah C, et al. Trends in post osteoporotic hip fracture care from 2010 to 2014 in a private hospital in Malaysia. Osteoporos Sarcopenia. 2017;3(2):112-116. doi:10.1016/j.afos.2017.05.001	OUT OF SCOPE
181	Roigk P, Büchele G, Rehm M, Schulz C, König HH, Becker C, Rapp K. Uptake of an exercise class and use of bone density measurement after advice by the health insurance fund: results from the osteoporotic fracture prevention program in rural areas (OFRA). Aging Clin Exp Res. 2020 Jul;32(7):1255-1262. doi: 10.1007/s40520-020-01506-2. Epub 2020 Mar 7. PMID: 32146698.	OUT OF SCOPE
182	Schousboe JT, Lix LM, Morin SN, Derkatch S, Bryanton M, Alhrbi M, Leslie WD. Vertebral Fracture Assessment Increases Use of Pharmacologic Therapy for Fracture Prevention in Clinical Practice. J Bone Miner Res. 2019 Dec;34(12):2205-2212. doi: 10.1002/jbmr.3836. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31369164.	OUT OF SCOPE
183	Francis GJ, Cook AE, Morrish DW, Chan KM, Acharya HJ. What is the Fracture Risk in Patients at a Multidisciplinary Neuromuscular Clinic? J Neuromuscul Dis. 2018;5(1):93-98. doi: 10.3233/JND-170247. PMID: 29480212.	OUT OF SCOPE
184	Nassar K, Paternotte S, Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C, Briot K. Added value of trabecular bone score over bone mineral density for identification of vertebral fractures in patients with areal bone mineral density in the non-osteoporotic range. Osteoporos Int. 2014 Jan;25(1):243-9. doi: 10.1007/s00198-013-2502-7. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24081509.	OUT OF SCOPE
185	Morell S, Hemmeler C, Amsler F, Gross T. Adherence to osteoporosis pharmacotherapy one year after osteoporotic fracture - a Swiss trauma center secondary prevention project. Swiss Med Wkly. 2017 Jul 10;147:w14451. doi: 10.4414/smw.2017.14451. PMID: 28695555.	OUT OF SCOPE
186	McAlister FA, Ye C, Beaupre LA, Rowe BH, Johnson JA, Bellerose D, Hassan I, Majumdar SR. Adherence to osteoporosis therapy after an upper extremity fracture: a pre-specified substudy of the C-STOP randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):127-134. doi: 10.1007/s00198-018-4702-7. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30232538.	OUT OF SCOPE
187	Boschitsch EP, Durchschlag E, Dimai HP. Age-related prevalence of osteoporosis and fragility fractures: real-world data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic. Climacteric. 2017 Apr;20(2):157-163. doi: 10.1080/13697137.2017.1282452. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28286986.	OUT OF SCOPE
188	Senay A, Delisle J, Raynauld JP, Morin SN, Fernandes JC. Agreement between physicians' and nurses' clinical decisions for the management of the fracture liaison service (4iFLS): the Lucky Bone™ program. Osteoporos Int. 2016 Apr;27(4):1569-1576. doi: 10.1007/s00198-015-3413-6. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26602915; PMCID: PMC4791513.	OUT OF SCOPE
189	A New Fracture Liaison Service Using the Mobile Application and IoT Sensor.	OUT OF SCOPE
190	Tei RMH, Plana-Ripoll O, Brink O, Langdahl BL. An Optimised Fracture Liaison Service Model: Maintained Diagnostic Sensitivity Despite Reduced Number of Diagnostic Tests Performed. Calcif Tissue Int. 2019 Jun;104(6):641-649. doi: 10.1007/s00223-019-00535-y. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30783701.	OUT OF SCOPE
191	McGreevy JL, Kane MP, Busch RS, Bakst G, ElDeiry S. A pharmacist-run anabolic osteoporosis clinic: An abaloparatide descriptive report. J Am Pharm Assoc (2003). 2019 Jul-Aug;59(4):593-597. doi: 10.1016/j.japh.2019.03.017. Epub 2019 May 14. PMID: 31101442.	OUT OF SCOPE
192	Ong T, Sahota O, Tan W, Marshall L. A United Kingdom perspective on the relationship between body mass index (BMI) and bone health: a cross sectional analysis of data from the Nottingham Fracture Liaison Service. Bone. 2014 Feb;59:207-10. doi: 10.1016/j.bone.2013.11.024. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24291203.	OUT OF SCOPE

193	Vaile JH, Sullivan L, Connor D, Bleasel JF. A Year of Fractures: a snapshot analysis of the logistics, problems and outcomes of a hospital-based fracture liaison service. Osteoporos Int. 2013 Oct;24(10):2619-25. doi: 10.1007/s00198-013-2357-y. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23604249.	OUT OF SCOPE
194	Menéndez-Colino R, Alarcon T, Gotor P, Queipo R, Ramírez-Martín R, Otero A, González-Montalvo JI. Baseline and pre-operative 1-year mortality risk factors in a cohort of 509 hip fracture patients consecutively admitted to a co-managed orthogeriatric unit (FONDA Cohort). Injury. 2018 Mar;49(3):656-661. doi: 10.1016/j.injury.2018.01.003. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29329713.	OUT OF SCOPE
195	Senay, A., Delisle, J., Banica, A., Laflamme, G. Y., Leduc, S., Mac-Thiong, J. M., ... & Fernandes, J. C. (2018). Barriers to the identification of fragility fractures for secondary fracture prevention in an orthopaedic clinic-based fracture liaison service: a prospective cohort study. Current orthopaedic practice, 29(6), 574-578.	OUT OF SCOPE
196	Naranjo A, Ojeda S, Giner M, Balcells-Oliver M, Canals L, Cancio JM, Duaso E, Mora-Fernández J, Pablos C, González A, Lladó B, Olmo FJ, Montoya MJ, Menéndez A, Prieto-Alhambra D. Best Practice Framework of Fracture Liaison Services in Spain and their coordination with Primary Care. Arch Osteoporos. 2020 Apr 25;15(1):63. doi: 10.1007/s11657-020-0693-z. PMID: 32335759; PMCID: PMC7183494.	OUT OF SCOPE
197	Yates CJ, Chauchard MA, Liew D, Bucknill A, Wark JD. Bridging the osteoporosis treatment gap: performance and cost-effectiveness of a fracture liaison service. J Clin Densitom. 2015 Apr-Jun;18(2):150-6. doi: 10.1016/j.jocd.2015.01.003. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25797867.	OUT OF SCOPE
198	van den Berg P, van Haard PMM, Geusens PP, van den Bergh JP, Schweitzer DH. Challenges and opportunities to improve fracture liaison service attendance: fracture registration and patient characteristics and motivations. Osteoporos Int. 2019 Aug;30(8):1597-1606. doi: 10.1007/s00198-019-05016-4. Epub 2019 May 25. PMID: 31129686.	OUT OF SCOPE
199	Al Saleh Y, El Seid ME, Ruhaiyem ME, Al Sayed F, Alkhairy A, Al Zaid S, Al Sayed O, Salih S, Al-Daghri NM. Characteristics and outcomes of osteoporotic hip fractures: treatment gaps in a tertiary care center in Riyadh, Saudi Arabia. Aging Clin Exp Res. 2020 Sep;32(9):1689-1695. doi: 10.1007/s40520-019-01377-2. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31643073.	OUT OF SCOPE
200	Mugnier B, Daumas A, Couderc AL, Mizzi B, González T, Amrani A, Lévêque P, Aymes B, Argenson JN, Villani P. Clinical effectiveness of osteoporosis treatment in older patients: A fracture liaison service-based prospective study. J Women Aging. 2019 Nov-Dec;31(6):553-565. doi: 10.1080/08952841.2018.1529473. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30295566.	OUT OF SCOPE
201	Vranken L, Wyers CE, Van der Velde RY, Janzing HM, Kaarsemaker S, Geusens PP, Van den Bergh JP. Comorbidities and medication use in patients with a recent clinical fracture at the Fracture Liaison Service. Osteoporos Int. 2018 Feb;29(2):397-407. doi: 10.1007/s00198-017-4290-y. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29170857; PMCID: PMC5818578.	OUT OF SCOPE
202	Frederiksen A, Abrahamsen B, Johansen PB, Sørensen HA. Danish, national cross-sectional observational study on the prevalence of prior major osteoporotic fractures in adults presenting with hip fracture-limitations and scope for fracture liaison services in prevention of hip fracture. Osteoporos Int. 2018 Jan;29(1):109-114. doi: 10.1007/s00198-017-4247-1. Epub 2017 Sep 30. PMID: 28965215.	OUT OF SCOPE
203	Shipman KE, Stammers J, Doyle A, Gittoes N. Delivering a quality-assured fracture liaison service in a UK teaching hospital-is it achievable? Osteoporos Int. 2016 Oct;27(10):3049-56. doi: 10.1007/s00198-016-3639-y. Epub 2016 May 18. PMID: 27193285.	OUT OF SCOPE

204	Deloumeau A, Moltó A, Roux C, Briot K. Determinants of short term fracture risk in patients with a recent history of low-trauma non-vertebral fracture. Bone. 2017 Dec;105:287-291. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.018. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28842362.	OUT OF SCOPE
205	Holzmueller CG, Karp S, Zeldow D, Lee DB, Thompson DA. Development of a cloud-based application for the Fracture Liaison Service model of care. Osteoporos Int. 2016 Feb;27(2):683-90. doi: 10.1007/s00198-015-3260-5. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26286624; PMCID: PMC4740567.	OUT OF SCOPE
206	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. 2016 Jan-Mar;19(1):117-24. doi: 10.1016/j.jocd.2015.06.009. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26209018.	OUT OF SCOPE
207	Frost SA, Kelly A, Gaudin J, Evoy LM, Wilson C, Marov L, El Haddad C, Center J, Eisman JA, Nguyen TV, Hassett G. Establishing baseline absolute risk of subsequent fracture among adults presenting to hospital with a minimal-trauma-fracture. BMC Musculoskelet Disord. 2020 Feb 28;21(1):133. doi: 10.1186/s12891-020-3161-4. PMID: 32111200; PMCID: PMC7049191.	OUT OF SCOPE
208	Mahran DG, Farouk O, Ismail MA, Alaa MM, Eisa A, Ragab II. Effectiveness of home based intervention program in reducing mortality of hip fracture patients: A non-randomized controlled trial. Arch Gerontol Geriatr. 2019 Mar-Apr;81:8-17. doi: 10.1016/j.archger.2018.11.007. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30471472.	OUT OF SCOPE
209	Andreasen C, Solberg LB, Basso T, Borgen TT, Dahl C, Wisløff T, Hagen G, Apalset EM, Gjertsen JE, Figved W, Hübschle LM, Stutzer JM, Elvenes J, Joakimsen RM, Syversen U, Eriksen EF, Nordsletten L, Frihagen F, Omsland TK, Bjørnerem Å. Effect of a Fracture Liaison Service on the Rate of Subsequent Fracture Among Patients With a Fragility Fracture in the Norwegian Capture the Fracture Initiative (NoFRACT): A Trial Protocol. JAMA Netw Open. 2018 Dec 7;1(8):e185701. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5701. PMID: 30646281; PMCID: PMC6324344.	STUDY PROTOCOL
210	Ansari H, Beaton DE, Sujic R, Rotondi NK, Cullen JD, Slater M, Sale JEM, Jain R, Bogoch ER; Ontario Osteoporosis Strategy Fracture Screening and Prevention Program Evaluation Team. Equal treatment: no evidence of gender inequity in osteoporosis management in a coordinator-based fragility fracture screening program. Osteoporos Int. 2017 Dec;28(12):3401-3406. doi: 10.1007/s00198-017-4206-x. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891035.	OUT OF SCOPE
211	Makras P, Panagoulia M, Mari A, Rizou S, Lyritis GP. Evaluation of the first fracture liaison service in the Greek healthcare setting. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):3. doi: 10.1007/s11657-016-0299-7. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28004297.	OUT OF SCOPE
212	Wong-Pack M, Naqvi N, Ioannidis G, Khalil R, Papaioannou A, Adachi J, Lau AN. Evaluation of the Fracture Liaison Service within the Canadian Healthcare Setting. J Osteoporos. 2020 Mar 21;2020:6742604. doi: 10.1155/2020/6742604. PMID: 32257097; PMCID: PMC7115141.	OUT OF SCOPE
213	Wong-Pack M, Naqvi N, Ioannidis G, Khalil R, Papaioannou A, Adachi J, Lau AN. Evaluation of the Fracture Liaison Service within the Canadian Healthcare Setting. J Osteoporos. 2020 Mar 21;2020:6742604. doi: 10.1155/2020/6742604. PMID: 32257097; PMCID: PMC7115141.	OUTCOME
214	Crissman JK, Woodall T, LaVallee L, Masterson J, Clouse L, Galvin SL, Scott MA. Evaluation of the need for a fracture liaison service in a patient-centered medical home. J Am Pharm Assoc (2003). 2019 Jul-Aug;59(4):565-569. doi: 10.1016/j.japh.2019.02.010. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30948237.	OUT OF SCOPE

215	Makras, P., Babis, G. C., Chronopoulos, E., Karachalios, T., Kazakos, K., Paridis, D., ... & Kosmidis, C. (2020). Experience gained from the implementation of the fracture liaison service in Greece. Archives of osteoporosis, 15(1), 1-8.	OUT OF SCOPE
216	Gunathilake R, Epstein E, McNeill S, Walsh B. Factors associated with receiving anti-osteoporosis treatment among older persons with minimal trauma hip fracture presenting to an acute orthogeriatric service. Injury. 2016 Oct;47(10):2149-2154. doi: 10.1016/j.injury.2016.07.034. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27496719.	OUT OF SCOPE
217	Beaton DE, Dyer S, Jiang D, Sujic R, Slater M, Sale JE, Bogoch ER; Osteoporosis Fracture Clinic Screening Program Evaluation Team. Factors influencing the pharmacological management of osteoporosis after fragility fracture: results from the Ontario Osteoporosis Strategy's fracture clinic screening program. Osteoporos Int. 2014 Jan;25(1):289-96. doi: 10.1007/s00198-013-2430-6. Epub 2013 Jun 21. PMID: 23794044.	OUT OF SCOPE
218	Sujic R, Beaton DE, Mamdani M, Cadarette SM, Luo J, Jaglal S, Sale JEM, Jain R, Bogoch E; Ontario Osteoporosis Strategy Fracture Screening and Prevention Program Evaluation Team. Five-year refracture rates of a province-wide fracture liaison service. Osteoporos Int. 2019 Aug;30(8):1671-1677. doi: 10.1007/s00198-019-05017-3. Epub 2019 May 31. PMID: 31152183.	OUT OF SCOPE
219	Gallagher C, Vasilakis N, Javaid K. Fracture Liaison Services in England and Wales, inequity of access and quality of care after a fragility fracture. Clin Med (Lond). 2019;19(Suppl 2):77. doi:10.7861/clinmedicine.19-2-s77	OUT OF SCOPE
220	Amarowicz J, Czerwiński E, Zając K, Kumorek A. Fracture Liaison Services - Polish Experience. Methods of Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures. Ortop Traumatol Rehabil. 2016 Nov 30;18(6):569-581. doi: 10.5604/15093492.1230554. PMID: 28155836.	OUT OF SCOPE
221	Fragility Fracture Integrated Rehabilitation Management (FIRM)	OUT OF SCOPE
222	Dunn P, Webb D, Olenginski TP. Geisinger high-risk osteoporosis clinic (HiROC): 2013-2015 FLS performance analysis. Osteoporos Int. 2018 Feb;29(2):451-457. doi: 10.1007/s00198-017-4270-2. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29063214.	OUT OF SCOPE
223	Olenginski TP, Maloney-Saxon G, Matzko CK, Mackiewicz K, Kirchner HL, Bengier A, Newman ED. High-risk osteoporosis clinic (HiROC): improving osteoporosis and postfracture care with an organized, programmatic approach. Osteoporos Int. 2015 Feb;26(2):801-10. doi: 10.1007/s00198-014-2967-z. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25398432.	OUT OF SCOPE
224	Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Saavedra A, Molina A, Negrín M. Impact of the implementation of a Fracture Liaison Service on pharmaceutical expenses for osteoporosis compared to an area without an FLS. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019 Feb;19(1):81-87. doi: 10.1080/14737167.2018.1513791. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30129375.	OUT OF SCOPE
225	Drew S, Judge A, May C, Farmer A, Cooper C, Javaid MK, Gooberman-Hill R; REFReSH study group. Implementation of secondary fracture prevention services after hip fracture: a qualitative study using extended Normalization Process Theory. Implement Sci. 2015 Apr 23;10:57. doi: 10.1186/s13012-015-0243-z. PMID: 25903563; PMCID: PMC4470053.	OUT OF SCOPE
226	Scholten DJ 2nd, Bray JK, Wang KY, Lake AF, Emory CL. Implementation of a fracture liaison service and its effects on osteoporosis treatment adherence and secondary fracture at a tertiary care academic health system. Arch Osteoporos. 2020 May 28;15(1):80. doi: 10.1007/s11657-020-00736-1. PMID: 32468516.	OUT OF SCOPE
227	Kim D, Mackenzie D, Cutfield R. Implementation of fracture liaison service in a New Zealand public hospital: Waitemata district health board experience. N Z Med J. 2016 Nov 18;129(1445):50-55. PMID: 27857238.	OUT OF SCOPE

228	Park YG, Nam KW, Kim SR, Park MS, Kim SJ, Ha YC. Improvement of Osteoporosis Medication after Multimodal Intervention in Patients with Hip Fracture: Prospective Multicenter Study. J Bone Metab. 2018 May;25(2):107-113. doi: 10.11005/jbm.2018.25.2.107. Epub 2018 May 31. PMID: 29900160; PMCID: PMC5995761.	OUT OF SCOPE
229	Improving the efficacy of osteoporosis diagnosis and treatment in patients after fragility fracture. A randomized controlled trial comparing primary care referral alone versus primary care referral after bone mineral density scan	abstract
230	Hirsch JA, Beall DP, Chambers MR, Andreshak TG, Brook AL, Bruel BM, Deen HG, Gerszten PC, Kreiner DS, Sansur CA, Tutton SM, van der Meer P, Stoevelaar HJ. Management of vertebral fragility fractures: a clinical care pathway developed by a multispecialty panel using the RAND/UCLA Appropriateness Method. Spine J. 2018 Nov;18(11):2152-2161. doi: 10.1016/j.spinee.2018.07.025. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30096377.	OUT OF SCOPE
231	van den Berg P, Schweitzer DH, van Haard PM, van den Bergh JP, Geusens PP. Meeting international standards of secondary fracture prevention: a survey on Fracture Liaison Services in the Netherlands. Osteoporos Int. 2015 Sep;26(9):2257-63. doi: 10.1007/s00198-015-3117-y. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25860976.	OUT OF SCOPE
232	Brent L, Hommel A, Maher AB, Hertz K, Meehan AJ, Santy-Tomlinson J. Nursing care of fragility fracture patients. Injury. 2018 Aug;49(8):1409-1412. doi: 10.1016/j.injury.2018.06.036. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29958688.	OUT OF SCOPE
233	Topini C, Topini D, Cerica G, Nardocci F, Topini G. Osteoporosis and risk of fracture, analysis on a population admitted in rehabilitation post-acute. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014 May;11(2):129-31. PMID: 25285143; PMCID: PMC4172182.	OUT OF SCOPE
234	Schray D, Ehrnthaller C, Pfeufer D, Mehaffey S, Böcker W, Neuerburg C, Kammerlander C, Zeckey C. Outcome after surgical treatment of fragility ankle fractures in a certified orthogeriatric trauma center. Injury. 2018 Aug;49(8):1451-1457. doi: 10.1016/j.injury.2018.06.030. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30041983.	OUT OF SCOPE
235	Hui N, Fraser S, Wong PKK. Patients discharged from a fracture liaison service still require follow-up and bone health advice. Arch Osteoporos. 2020 Jul 29;15(1):118. doi: 10.1007/s11657-020-00787-4. PMID: 32728971.	OUT OF SCOPE
236	Sale JE, Gignac MA, Hawker G, Beaton D, Frankel L, Bogoch E, Elliot-Gibson V. Patients do not have a consistent understanding of high risk for future fracture: a qualitative study of patients from a post-fracture secondary prevention program. Osteoporos Int. 2016 Jan;27(1):65-73. doi: 10.1007/s00198-015-3214-y. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26115943.	OUT OF SCOPE
237	Senay A, Fernandes JC, Delisle J, Morin SN, Perreault S. Persistence and compliance to osteoporosis therapy in a fracture liaison service: a prospective cohort study. Arch Osteoporos. 2019 Aug 3;14(1):87. doi: 10.1007/s11657-019-0633-y. PMID: 31375983.	OUT OF SCOPE
238	Papaioannou A, Khan A, Belanger A, Bensen W, Kendler D, Theoret F, Amin M, Brekke L, Erdmann M, Walker V, Adachi JD. Persistence with denosumab therapy among osteoporotic women in the Canadian patient-support program. Curr Med Res Opin. 2015;31(7):1391-401. doi: 10.1185/03007995.2015.1053049. Epub 2015 Jun 9. PMID: 25993017.	OUT OF SCOPE
239	Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Fernandes JC. Performance of a Fracture Liaison Service in an Orthopaedic Setting: A Report of Key Indicators and Improvement of Longitudinal Outcomes. J Bone Joint Surg Am. 2020 Mar 18;102(6):486-494. doi: 10.2106/JBJS.19.00185. PMID: 31714470.	OUT OF SCOPE
240	Cheung, Mei Yan, Lok Chun Man, and Wing Hang Angela Ho. "Pilot study on a new intervention programme for geriatric hip fracture patient with sarcopenia." Journal of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation 27.1 (2020): 40-46.	OUTCOME
241	Reyes BJ, Mendelson DA, Mujahid N, Mears SC, Gleason L, Mangione KK, Nana A, Mijares M, Ouslander JG. Postacute Management of Older Adults Suffering an Osteoporotic Hip Fracture: A Consensus Statement From the International Geriatric	OUT OF SCOPE

	Fracture Society. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2020 Jul 16;11:2151459320935100. doi: 10.1177/2151459320935100. PMID: 32728485; PMCID: PMC7366407.	
242	Prevention and rehabilitation of osteoporotic fractures In disadvantaged populations 2 – subproject 3: a training program to regain mobility and independence after hip or pelvic fracture	No publications
243	Senay A, Perreault S, Delisle J, Morin SN, Raynauld JP, Banica A, Troyanov Y, Beaumont P, Jodoin A, Laflamme GY, Leduc S, Mac-Thiong JM, Nguyen H, Ranger P, Rouleau DM, Fernandes JC. Rationale, study design, and descriptive data of the Lucky Bone™ Fracture Liaison Service. Arch Osteoporos. 2019 Feb 12;14(1):19. doi: 10.1007/s11657-019-0571-8. PMID: 30756193.	OUT OF SCOPE
244	van Geel TACM, Bliuc D, Geusens PPM, Center JR, Dinant GJ, Tran T, van den Bergh JPW, McLellan AR, Eisman JA. Reduced mortality and subsequent fracture risk associated with oral bisphosphonate recommendation in a fracture liaison service setting: A prospective cohort study. PLoS One. 2018 Jun 1;13(6):e0198006. doi: 10.1371/journal.pone.0198006. PMID: 29856795; PMCID: PMC5983426.	OUT OF SCOPE
245	Chao CT, Yang RS, Huang WJ, Tsai KS, Chan DD. Risk Factors for Poor Functional Recovery, Mortality, Recurrent Fractures, and Falls Among Patients Participating in a Fracture Liaison Service Program. J Am Med Dir Assoc. 2019 Sep;20(9):1129-1136.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2018.12.011. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30723057.	OUT OF SCOPE
246	Risk factors that are associated with osteoporosis treatment in high risk residents living in long term care (LTC) homes? The gaining optimal osteoporosis assessments in long-term care (GOAL) study	abstract
247	Gupta MJ, Shah S, Peterson S, Baim S. Rush Fracture Liaison Service for capturing "missed opportunities" to treat osteoporosis in patients with fragility fractures. Osteoporos Int. 2018 Aug;29(8):1861-1874. doi: 10.1007/s00198-018-4559-9. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29869038.	OUT OF SCOPE
248	Fraser S, Wong PK. Secondary fracture prevention needs to happen in the country too: The first two and a half years of the Coffs Fracture Prevention Clinic. Aust J Rural Health. 2017 Feb;25(1):28-33. doi: 10.1111/ajr.12291. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27087403.	OUT OF SCOPE
249	Secondary prevention of fractures after hip fracture: a qualitative study of effective service delivery	OUT OF SCOPE
250	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. 2014 Oct;25(10):2409-16. doi: 10.1007/s00198-014-2774-6. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24980182.	OUT OF SCOPE
251	Amouzougan A, Deygat A, Trombert B, Constant E, Denarié D, Marotte H, Thomas T. Spectacular improvement in vitamin D status in elderly osteoporotic women: 8-year analysis of an osteoporotic population treated in a dedicated fracture liaison service. Osteoporos Int. 2015 Dec;26(12):2869-75. doi: 10.1007/s00198-015-3206-y. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26104797.	OUT OF SCOPE
252	Wozniak LA, Beaupre LA, Juby A, Kivi P, Majumdar SR, Hanson HM. Successful implementation of a Fracture Liaison Service through effective change management: a qualitative study. Arch Osteoporos. 2020 Mar 12;15(1):44. doi: 10.1007/s11657-020-0692-0. PMID: 32166431; PMCID: PMC7223766.	OUT OF SCOPE
253	Hopkins, R. E., Warner, V., Sztal-Mazer, S., Poole, S., & Page, A. (2020). The assessment and pharmacological management of osteoporosis after admission for minimal-trauma fracture at a major metropolitan centre. Journal of Pharmacy Practice and Research, 50(6), 481-489.	OUT OF SCOPE

254	Nijmeijer WS, Folbert EC, Vermeer M, Vollenbroek-Hutten MMR, Hegeman JH. The consistency of care for older patients with a hip fracture: are the results of the integrated orthogeriatric treatment model of the Centre of Geriatric Traumatology consistent 10 years after implementation? Arch Osteoporos. 2018 Nov 19;13(1):131. doi: 10.1007/s11657-018-0550-5. PMID: 30456430.	OUT OF SCOPE
255	Hiligsmann M, Ronda G, van der Weijden T, Boonen A. The development of a personalized patient education tool for decision making for postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2016 Aug;27(8):2489-96. doi: 10.1007/s00198-016-3555-1. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27048388; PMCID: PMC4947108.	OUT OF SCOPE
256	Naranjo A, Molina A, Sepúlveda C, Rubiño FJ, Martín N, Ojeda S. The evolution of an FLS in search of excellence: the experience of Gran Canaria. Arch Osteoporos. 2020 Jul 22;15(1):108. doi: 10.1007/s11657-020-00729-0. PMID: 32700086.	OUT OF SCOPE
257	Senay A, Delisle J, Giroux M, Laflamme GY, Leduc S, Malo M, Nguyen H, Ranger P, Fernandes JC. The impact of a standardized order set for the management of non-hip fragility fractures in a Fracture Liaison Service. Osteoporos Int. 2016 Dec;27(12):3439-3447. doi: 10.1007/s00198-016-3669-5. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27368699; PMCID: PMC5118409.	OUT OF SCOPE
258	Solomon DH, Patrick AR, Schousboe J, Losina E. The potential economic benefits of improved postfracture care: a cost-effectiveness analysis of a fracture liaison service in the US health-care system. J Bone Miner Res. 2014 Jul;29(7):1667-74. doi: 10.1002/jbmr.2180. PMID: 24443384; PMCID: PMC4176766.	OUT OF SCOPE
259	Naranjo A, Ojeda-Bruno S, Bilbao-Cantarero A, Quevedo-Abeledo JC, Diaz-González BV, Rodríguez-Lozano C. Two-year adherence to treatment and associated factors in a fracture liaison service in Spain. Osteoporos Int. 2015 Nov;26(11):2579-85. doi: 10.1007/s00198-015-3185-z. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26048675.	OUT OF SCOPE
260	Schray D, Neuerburg C, Stein J, Gosch M, Schieker M, Böcker W, Kammerlander C. Value of a coordinated management of osteoporosis via Fracture Liaison Service for the treatment of orthogeriatric patients. Eur J Trauma Emerg Surg. 2016 Oct;42(5):559-564. doi: 10.1007/s00068-016-0710-5. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27458065.	OUT OF SCOPE
261	Reniu AC, Ong T, Ajmal S, Sahota O. Vertebral fracture assessment in patients presenting with a non-hip non-vertebral fragility fracture: experience of a UK Fracture Liaison Service. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):23. doi: 10.1007/s11657-017-0318-3. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28247259.	OUT OF SCOPE
262	Clark EM, Carter L, Gould VC, Morrison L, Tobias JH. Vertebral fracture assessment (VFA) by lateral DXA scanning may be cost-effective when used as part of fracture liaison services or primary care screening. Osteoporos Int. 2014 Mar;25(3):953-64. doi: 10.1007/s00198-013-2567-3. Epub 2013 Nov 29. PMID: 24292107.	OUT OF SCOPE
263	Lebanon OT, Netzer D, Yaacobi E, Berner Y, Spiegel D, Bacharach R, Nabriski D, Nyska M, Brin Y, Rotman-Pikielny P. VIRTUAL ORTHOPEDIC-REHABILITATION-METABOLIC COLLABORATION FOR TREATING OSTEOPOROTIC HIP FRACTURES. Endocr Pract. 2020 Mar;26(3):332-339. doi: 10.4158/EP-2019-0391. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31859555.	OUT OF SCOPE
264	Gosch M, Bail HJ, Grueninger S, Stumpf U, Kammerlander C, Wicklein S. What is a reasonable rate for specific osteoporosis drug therapy in older fragility fracture patients? Arch Osteoporos. 2020 Feb 22;15(1):20. doi: 10.1007/s11657-020-0690-2. PMID: 32088765.	OUT OF SCOPE
265	van den Berg P, van Haard PMM, van der Veer E, Geusens PP, van den Bergh JP, Schweitzer DH. A dedicated Fracture Liaison Service telephone program and use of bone turnover markers for evaluating 1-year persistence with oral	OUT OF SCOPE

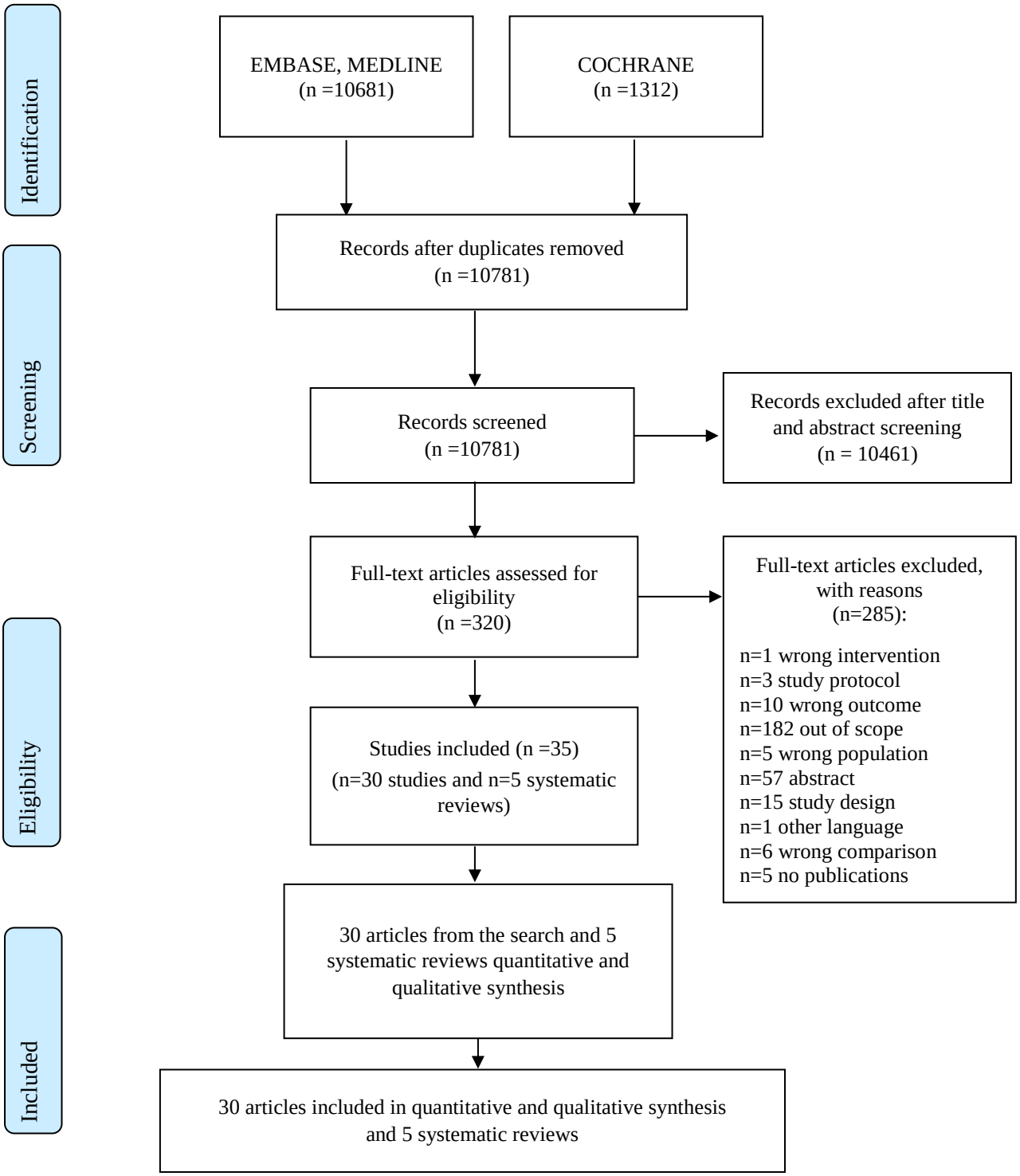
	bisphosphonates. Osteoporos Int. 2018 Apr;29(4):813-824. doi: 10.1007/s00198-017-4340-5. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29260291.	
266	Kuiper BW, Graybill S, Tate JM, Kaufman N, Bersabe D. After the fall: improving osteoporosis treatment following hip fracture. Osteoporos Int. 2018 Jun;29(6):1295-1301. doi: 10.1007/s00198-018-4416-x. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29464276.	OUT OF SCOPE
267	Lee, M. W., Chui, K. H., Tsang, K. K., Lee, K. B., & Li, W. (2019). A unified multidisciplinary fragility hip fracture pilot pathway in a trauma centre in Hong Kong: One-year outcome in the acute phase. Journal of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation, 26(2), 77-84.	OUTCOME
268	Fojas MC, Southerland LT, Phieffer LS, Stephens JA, Srivastava T, Ing SW. Compliance to The Joint Commission proposed Core Measure set on osteoporosis-associated fracture: review of different secondary fracture prevention programs in an open medical system from 2010 to 2015. Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):16. doi: 10.1007/s11657-017-0307-6. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28155141.	OUT OF SCOPE
269	Toal M, McLoughlin C, Pierce N, Moss J, English S, Lindsay JR. Detection of vertebral fracture in an acute hospital setting: an intervention to reduce future fracture risk through fracture liaison service intervention? Arch Osteoporos. 2020 Oct 10;15(1):160. doi: 10.1007/s11657-020-00832-2. PMID: 33040188; PMCID: PMC7547950.	OUT OF SCOPE
270	Singh NA, Quine S, Clemson LM, Williams EJ, Williamson DA, Stavrinos TM, Grady JN, Perry TJ, Lloyd BD, Smith EU, Singh MA. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial. J Am Med Dir Assoc. 2012 Jan;13(1):24-30. doi: 10.1016/j.jamda.2011.08.005. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21944168.	OUT OF SCOPE
271	Gomez F, Curcio CL, Brennan-Olsen SL, Boersma D, Phu S, Vogrin S, Suriyaarachchi P, Duque G. Effects of the falls and fractures clinic as an integrated multidisciplinary model of care in Australia: a pre-post study. BMJ Open. 2019 Jul 29;9(7):e027013. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027013. PMID: 31362962; PMCID: PMC6678026.	OUTCOME
272	Wong TM, Leung FKL, Lau TW, Fang C, Chan FHW, Wu J. Effectiveness of a Day Rehabilitation Program in Improving Functional Outcome and Reducing Mortality and Readmission of Elderly Patients With Fragility Hip Fractures. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2018 May 4;9:2151459318759355. doi: 10.1177/2151459318759355. PMID: 29760963; PMCID: PMC5946344.	COMPARISON
273	Sánchez MA, Segura JE, Alajmo G, et al. Implementation of a Postfracture Care Program in a Private Hospital in Colombia. J Osteoporos. 2020;2020:8208397. Published 2020 Sep 18. doi:10.1155/2020/8208397	OUT OF SCOPE
274	Dore N, Kennedy C, Fisher P, Dolovich L, Farrauto L, Papaioannou A. Improving care after hip fracture: the fracture? Think osteoporosis (FTOP) program. BMC Geriatr. 2013;13:130. Published 2013 Dec 5. doi:10.1186/1471-2318-13-130	POPULATION
275	Bunta AD, Edwards BJ, Macaulay WB Jr, Jeray KJ, Tosi LL, Jones CB, Sietsema DL, Kaufman JD, Murphy SA, Song J, Goulet JA, Friedlaender GE, Swiontkowski MF, Dirschl DR. Own the Bone, a System-Based Intervention, Improves Osteoporosis Care After Fragility Fractures. J Bone Joint Surg Am. 2016 Dec 21;98(24):e109. doi: 10.2106/JBJS.15.01494. PMID: 28002377; PMCID: PMC5395079.	OUT OF SCOPE
276	Tso LS, Loi D, Mosley DG, Yi D, Stockl KM, Lew HC, Solow BK. Evaluation of a Nationwide Pharmacist-Led Phone Outreach Program to Improve Osteoporosis Management in Older Women with Recently Sustained Fractures. J Manag Care Spec Pharm. 2015 Sep;21(9):803-10. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.9.803. PMID: 26308227.	INTERVENTION

277	Kilgore ML, Outman R, Locher JL, Allison JJ, Mudano A, Kitchin B, Saag KG, Curtis JR. Multimodal intervention to improve osteoporosis care in home health settings: results from a cluster randomized trial. Osteoporos Int. 2013 Oct;24(10):2555-60. doi: 10.1007/s00198-013-2340-7. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23536256; PMCID: PMC4089895.	OUTCOME
278	Parri S, Cianferotti L, Marcucci G, Gronchi G, Rizzuti C, Colli E, Manetti B, Naldoni W, Brandi ML. 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. 2015 Jan-Apr;12(1):34-42. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.1.034. PMID: 26136794; PMCID: PMC4469224.	OUT OF SCOPE
279	Vrignaud A, Pelletier S, Dernis E, Moui Y, Haettich B. Improvement in the primary and secondary prevention of osteoporosis by a Fracture Liaison Service: feedback from a single French center care pathway. Arch Osteoporos. 2018 Oct 15;13(1):110. doi: 10.1007/s11657-018-0523-8. PMID: 30324242.	OUT OF SCOPE
280	Jaglal, S. B., et al. "Impact of a centralized osteoporosis coordinator on post-fracture osteoporosis management: a cluster randomized trial." Osteoporosis international 23.1 (2012): 87-95.	OUT OF SCOPE
281	Wu X, Tian M, Zhang J, Yang M, Gong X, Liu Y, Li X, Lindley RI, Anderson M, Peng K, Jagnoor J, Ji J, Wang M, Ivers R, Tian W. The effect of a multidisciplinary co-management program for the older hip fracture patients in Beijing: a "pre- and post-" retrospective study. Arch Osteoporos. 2019 Mar 22;14(1):43. doi: 10.1007/s11657-019-0594-1. PMID: 30903390.	OUT OF SCOPE
282	Borade A, Kempegowda H, Tawari A, Suk M, Horwitz DS. Improvement in osteoporosis detection in a fracture liaison service with integration of a geriatric hip fracture care program. Injury. 2016 Dec;47(12):2755-2759. doi: 10.1016/j.injury.2016.10.011. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27773370.	OUT OF SCOPE
283	Hitz MF, Arup S, Holm JP, Soerensen AL, Gerds TA, Jensen JB. Outcome of osteoporosis evaluation, treatment, and follow-up in patients referred to a specialized outpatient clinic compared to patients in care of general practitioners. Arch Osteoporos. 2020 Jun 25;15(1):97. doi: 10.1007/s11657-020-00774-9. PMID: 32588150.	POPULATION
284	Lawrence PT, Grotzke MP, Rosenblum Y, Nelson RE, LaFleur J, Miller KL, Ma J, Cannon GW. The Bone Health Team: A Team-Based Approach to Improving Osteoporosis Care for Primary Care Patients. J Prim Care Community Health. 2017 Jul;8(3):135-140. doi: 10.1177/2150131916687888. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28093017; PMCID: PMC5932690.	POPULATION
285	Seuffert P, Sagebien CA, McDonnell M, O'Hara DA. Evaluation of osteoporosis risk and initiation of a nurse practitioner intervention program in an orthopedic practice. Arch Osteoporos. 2016;11:10. doi: 10.1007/s11657-016-0262-7. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26847628.	POPULATION

Appendice C. Evidence synthesis Results

SELEZIONE DEGLI STUDI

Figure 1. Flow Chart of study selection



Il Quesito Clinico di interesse è volto a determinare le implicazioni cliniche dell'implementazione di modelli di clinical governance in pazienti fratturati a cui è stata diagnosticata una condizione di fragilità ossea.

È stata realizzata una revisione sistematica in letteratura utilizzando le banche dati Embase, Medline e Cochrane CENTRAL dal 2013 per aggiornamento del medesimo Quesito Clinico elaborato dalla Linea Guida SIGN a dicembre 2020, da cui sono stati individuati 10781 records.

Sono state selezionate 35 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, di cui 30 studi primari e 5 revisioni sistematiche da cui sono stati estratti 47 studi (di cui uno studio già considerato dalla LG SIGN).

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Osteoporosis and the Prevention of Fragility Fractures: A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2015.

Di seguito le relative caratteristiche principali.

Per ulteriori informazioni riguardo gli studi derivanti dalle review, si fa riferimento alle stesse, da cui è stata estratta la valutazione di qualità dei singoli studi selezionati.

Country	Author	Study type	Setting	Population	Type of		Follow-up Period (Months)
					Intervention / N	**Control / N**	
Australia	Coventry 2017	A retrospective analysis	Tertiary metropolitan teaching hospital	All patients aged 65 years or older, with hip fracture treated at Western Health for the period November 2012 to March 2014.	Geriatric or comanaged model. N1=137, N2=126	Orthopedic model N=182	12
	Davidson 2017	Prospective cohort study with an historical control.	Hospital	All patients aged over 45 years who were admitted with a minimal trauma fracture	Patients followed 12 months after FLS implementation. N=93	Patients followed 4 months before FLS implementation. N=47	36
	Fisher 2006	Prospective observational study	Tertiary teaching hospital	Patients ≥60 years with a primary diagnosis of non pathologic hip fracture	In 1998, a GM registrar began overseeing daily medical care with weekly geriatrician consultant review (prospective study). N=447	Between 1995 and 1997, medical problems were managed by a geriatric medicine (GM) consultation-only service (retrospective audit). N=504	48
	Ganda 2014	RCT	Hospital	Patients ≥45 years with symptomatic MTF	6-monthy follow-up in secondary fracture prevention (SFP) program. N=35	Patients referral to their primary care physician with a single SFP program visit at 24 months. N=39	24
	Inderjeeth 2018	A prospective parallel cohort study	Tertiary hospital	Western Australian residents, aged 50 years or older, presented to the ED after suffering a MTF.	Patients admitted to FLS program N=714	Routine care: retrospective group of the same hospital, and prospective group of other hospital N=334	3-12
	Jones 2005	A retrospective audit	Public hospital and tertiary referral centre	Patients treated for fracture of neck of femur	Patients followed after the introduction of the protocol N=93	Patients followed before the introduction of the protocol N=161	24
	Laslett 2007	Retrospective study	Hospital	Patients ≥45 years with MTF	Patients admitted after the implementation of a clinical pathway	Patients admitted before the implementation of a clinical pathway	12

					N=28	N=28	
	Lih 2011	Prospective controlled observational study	Tertiary referral centre	Patients ≥45 years presenting with a symptomatic non-vertebral MTF	Patients attending the minimal trauma fracture (MTF) program, a coordinated intervention program N=246	Usual care N=157	38
	Nakayama 2016	Historical cohort study	Hospital	Patients ≥50 years presenting over a 6-month period with a MTF	FLS N=515	No FLS N=416	36
	Van der Kallen 2014	Prospective cohort study	Tertiary referral hospital	Patients aged ≥50 years with a MTF presenting to ED	Patients who attended a Fracture Prevention Clinic N=214	Patients who did not attend the clinic N=220	24
Belgium	Sofie 2016	Retrospective, single-centre study	General hospital	Adults admitted to the orthopaedic surgery unit of the general hospital with a low-energy fracture	Patients admitted to the orthopaedic ward before after (October through December 2013) implementation of the clinical pathway. N=86	Patients admitted to the orthopaedic ward before (October through December 2010) implementation of the clinical pathway. N=86	
Canada	Beaton 2017	Cohort study	Hospital, multicentre fracture clinic screening program	Patients ≥50 years with a fragility fracture under the care of an orthopaedic surgeon	Cases came from the BMD fast track program that included full fracture risk assessment and communication of relevant guidelines to the primary care provider (PCP). N=225	Controls were selected from the usual care program. N=706	6
	Beaton 2017	An interrupted time series analysis	Administrative health data maintained at the institute for clinical evaluative Sciences (ICES) in Toronto.	Fragility fracture patients (≥50 years; hip, humerus, forearm, spine, or pelvis fracture) were	The intervention consisted of assigning a screening coordinator to selected fracture clinics to identify, educate, and follow-up with fragility fracture patients and inform their physicians of the need to evaluate bone health. Thus, cases were fractures treated at 1 of the 37 hospitals assigned a coordinator. N=109173	Controls were the same types of fractures at the control sites. N=37898	12

	Beaupre 2020	A population-based time series analysis	Administrative data	All residents of the province who were 50 years or older admitted with a hip fracture to the participating sites requiring surgical management	The H-FLS consisted of a nurse and physician team working where the nurse identified the patient for inclusion in the H-FLS and discussed the program with the patient and their family/caregiver as appropriate. The H-FLS programs were only offered to patients who resided in the local health zone pre-fracture. N=597	Patients admitted prior to H-FLS implementation to represent "usual care" N=583	12
	Cranney 2008	A cluster randomized trial	ED and fracture clinic	Postmenopausal women with acute wrist fracture	The effect of a multifaceted intervention, directed at both patient and primary care physician, was evaluated. N=125	Usual care N=145	6
	Davis 2007	RCT	Hospital	Women and men ≥60 years with MTF hip fracture	Patient Empowerment and Physician Alerting (PEPA) intervention N=28	Usual care N=20	6
	Hawker 2003	Pre-post intervention study	Community hospital fracture clinic	Fragility fracture patients ≥40 years presenting to fracture clinics with no prior treatment for osteoporosis	Patients admitted to a simple fracture clinic intervention N=139	Controls patients were selected from among fracture clinic attendees in the 6–9 months preceding the intervention. N=139	Intervention: 3 Control: 3-9
	Jaglal 2009	Historical control, non-equivalent, pre-post intervention study	Hospital	Patients ≥40 years of age with MTF of the hip, wrist, shoulder or vertebrae 6-12 months prior to the start of the intervention	Patients admitted at the Integrated post-fracture care model (1 January to 31 December 2005) N=103	Historical controls who received usual care during the year preceding the intervention (1 January to 31 December 2003). N=93	Pre-test: 17 Post-test: 8
	Leslie 2012	RCT	Administrative data collected by the	Patients ≥50 years with recent major fractures	Group 1 had mailed notification of the fracture sent to their primary care physicians Group 2 had	Usual care	12

			provincial ministry, Manitoba Health		notifications sent to both physicians and patients N1=1363, N2=1421	N=1480	
	Majumdar 2004	Non-randomized, controlled trial with blinded ascertainment of outcomes.	A university-based and community-based teaching hospital	Patients ≥50 years with simple, closed fracture of the distal forearm and discharge home	Faxed physician reminders that contained osteoporosis treatment guidelines endorsed by local opinion leaders and patient education. N=55	Control patients received usual care and information about falls and home safety. N=47	6
	Majumdar 2008	RCT	ED and fracture clinic	Patients ≥50 years with any distal forearm fracture	A multifaceted intervention directed at patients in the form of telephone-based education, and their physicians in the form of guidelines endorsed by opinion leaders, supported by reminders N=137	Usual care N=135	6
	Majumdar 2011	A randomized pilot study	OP	Subjects for the current pilot study were drawn from the pool of 135 former usual care control patients who were still actively participating in the parent trial 1-year after their wrist fracture and who had not yet been tested or treated for osteoporosis	Patients followed by a nurse case-manager, who contacted patients and made clinic appointments for in-person visits and undertook several activities. N=21	Patients followed by a multifaceted intervention, where patients received brief telephone-based counseling, and primary care physicians were faxed patient-specific reminders that notified them that their patient had been treated for a fragility fracture and that this put them at risk of osteoporosis. N=25	6
	Majumdar 2018	A pragmatic patient-level parallel-arm comparative effectiveness trial	Academic hospital	Community-dwelling patients 50 years or older with an upper extremity (distal radius and/or ulna, or proximal humerus) fracture.	A nurse-led case manager (hereafter "case manager"). N=180	A low intensity multi-faceted (hereafter "active control") intervention N=181	6
			Hospital	Patients aged ≥ 50 years	Case manager intervention	Usual care	6

	Morrish 2009	Additional Results From a Randomized Trial			N=110	N=110	
	Roux 2013	RCT	Hospital	Patients ≥50 years and screened for fragility fractures	Group 1: minimal (MIN) intervention; Group2: intensive (INT) intervention. N1=370; N2=311	Standard care N=200	12
	Singh 2019	A controlled before-and-after study	Community-based hospital	Patients over the age of 50 years with a low trauma fracture of the hip, pelvis, vertebra, wrist or humerus.	At the end of February 2015, the FLS program was implemented, and the intervention group was recruited from the time of FLS implementation to February 2016 (approximately 12 months of recruitment).The intervention group received the FLS program integrated into their orthopaedic clinic visit. N=130	Participants were recruited into the study before the FLS program was implemented (approximately 5 months of recruitment; October 2014 to February 2015) and they formed the control group (receiving 'usual care'). N=65	6
	Soong 2016	A retrospective pre–post study	Hospital	Patients aged 18 and older with a primary diagnosis of hip fracture (ICD10-CA codes S72*: femoral neck, intertrochanteric, subtrochanteric, and pertrochanteric fractures)	The post-intervention period was from January 1, 2012 to December 31, 2013. This group receiving an integrated medical-surgical co-management incorporating continuous improvement methodology N=331	The pre-intervention period was from January 1, 2009 to December 31, 2010. N=240	24
	Yuksel 2010	RCT	Community pharmacies	Patients ≥65 years or 50-64 years with at least one major risk factor	Intervention consisted of printed materials, education, and quantitative ultrasound N=129	Usual care N=133	4
Czech Republic	Vaculík 2017		Hospital	Patients presenting a hip fracture	Patients with individual recommendations given to the patients and their GPs (detailed recommendation group).	Patients without individual recommendations (general recommendation group)	12

					N=96	N=207	
Denmark	Abrahamsen 2019	A prospective observational cohort study	Hospital	Patients of sixty-five years or older with fragility fractures in terms of hip and appendicular fractures	Patients admitted to a orthogeriatric unit with interprofessional team consisting of orthopaedic surgeons, geriatric specialists, nurses, nursing assistants, physiotherapists, occupational therapists, and dieticians N=421	Historical cohort (September 1, 2013 to January 31, 2014) N=170	
France	Merle 2017	RCT	Population-based patient-centred post-fracture care program	Women aged 50–85 years with low-energy fracture of the radius/ulna or humerus	Patients admitted at the post-fracture 'Prevention of Osteoporosis' (PREVOST) program, where trained case manager, repeated oral/written education, prompting to visit PCP were implemented N=220	Usual care N=216	6
Germany	Goltz 2013	program of integrated care for osteoporosis in terms of medication supply, fracture incidence and expenses	AOK PLUS Health Insurance Database	Patients with presumed or confirmed diagnosis of osteoporosis	Participants at program of integrated care for osteoporosis in terms of medication supply, fracture incidence and expenses N=2455	Controls were also diagnosed with osteoporosis but did not participate in the program. N=2455	36
Israel	Rotman-Pikielny 2018	A prospective study	University-affiliated hospital	All patients hospitalized from February to August 2012 and 2013, with a diagnosis of hip fracture	All patients hospitalized with hip fractures from February to August 2013. N=219	The historical controls included hip fracture patients hospitalized from February to August 2012. N=218	12
Italy	Baroni 2019	A single-center, pre-post intervention observational study	Teaching hospital	Patients with 65 years or older, hospitalized because of a proximal native or low-impact femur fracture.	The intervention consisted of implementation of an orthogeriatric comanagement (OGC) and a geriatric consultation service (GCS) that took place from September 1st, 2011, to February 28th, 2012.	The traditional orthopedic control group was obtained from the database of hospital records by looking at patients consecutively admitted to the same ward from March 1st to August 31st, 2011.	12

					N1=112, N2=108	N=210	
	Ruggiero 2015	A prospective observational study	Teaching hospital with traumatology and geriatric units	Patients ≥65 years with low trauma proximal hip fracture	Patients admitted to a multidisciplinary integrated model of care N=210	Patients admitted in the pre-intervention phase N=172	12
Japan	Shigemoto 2018	A retrospective cohort study	Hospital	Patients with hip fracture	Patients treated with a new multidisciplinary approach in 2014-2016 N=364	Patients received conventional treatment in 2012. N=105	12
Lebanon	Bachour 2017	A retrospective comparative study	Hospital	Patients aged 50 years and above presenting to the hospital with minimal trauma fracture from July 2012 till June 2014.	Patients admitted after FLS implementation. N=98	Patients admitted before FLS implementation. N=100	24
Netherlands	Huntjens 2011	Before–after impact analysis	Hospital	All consecutive patients >50 years presenting with a non-vertebral fracture at ED	Intervention group enrolled in 2004–2006 where a dedicated fracture nurse systematically offered fracture risk evaluation and treatment according to available guidelines N=1335	Pre-intervention group enrolled in 1999–2001 N=1920	48
	Huntjens 2014	Prospective study	Hospital	Patients ≥50 years with non-vertebral fractures, presenting to a hospital with FLS and a hospital without FLS	FLS group N=1412	Non FLS group N=1910	24
	Sanli 2019	A prospective cohort-study	Hospital	All patients aged over 85 years with a clinical fracture, who were treated in this European level-one trauma center during a 5 year period (September 2004 and December 2009).	Attenders FLS N=122	Non-attenders FLS N=160	24
	Schuijt 2020	A retrospective cohort study	Hospital	Patients aged 70 years or older with a hip fracture undergoing surgery	Patients admitted to the orthogeriatric trauma unit, implemented on the first of January 2018.	Historical cohort before the implementation of the orthogeriatric trauma unit.	12

					N=282	N=524	
	van Helden 2007	A prospective observational study	Hospital	Women aged ≥50 years, presented with fragility fracture at emergency departments	Patients admitted to a reference hospital in which a specialist osteoporosis nurse is employed N=33	Patients admitted to five surrounding hospitals without a nurse N=102	11 weeks
New Zealand	Sidwell 2004	An audit	Orthogeriatric rehabilitation ward	All patients admitted over a 6-month period to the orthogeriatric rehabilitation ward with one or more minimal trauma-related fractures were included	Patients admitted to the orthogetriatric rehabilitation ward after the new protocol implementation N=193	Comparisons were made with a similar group from the same service and same ward but prior to implementation of the protocol N=178	6-18
Norway	Svenoy 2020	A single-center cohort study with historical controls.	Hospital		The patients in the hip fracture unit (HFU) group were included from May 2014 to May 2015 N=276	The patients in the control group were included from September 2009 to January 2012. N=167	4-12
Spain	Brañas 2018	Observational study	Hospital	All consecutive patients aged 65 and older who were admitted to Hospital Universitario Infanta Leonor between January 1, 2009, and December 31, 2016, for acute hip fracture surgery	In 2012, a process management systems (PMS) was adopted to improve the quality of care, compliance, and efficiency, implementing it in January 2013. N=643	Patients admitted during the pre-process period (January 1, 2009, to December 31, 2012), N=578	36
	Naranjo 2017	An observational study	Hospital	Patients > 65 years of age, admitted between March and July 2016 for fractures.	Orthogeriatric fracture liaison service (FLS) N=80	Standard care N=105	6
	Vidan 2005	RCT	Public university hospital	All consecutive patients ≥65 years admitted for acute hip fracture surgery	Participants assigned to a daily multidisciplinary geriatric intervention N=155	Usual care N=164	12
Sweden	Astrand 2012		Orthopaedics Unit	Patients aged 50-75 years with an index fracture	Patients admitted from 2002 in a screening program at orthopedics department, where they are assessed by DEXA of the hip and spine, encouraged to see their doctor for	A historical control group of patients presented at department 1 year before the screening intervention.	72

					decision on treatment regarding osteoporosis, and received written documents containing information, DEXA results, and a letter to their doctor with suggestions regarding blood tests and treatment. N=286	N=306	
	Axelsson 2016		Hospital	Patients >50 years with osteoporotic fracture	Patients followed during 2013-2014 by FLS. N=2713	Historic counterparts in 2011–2012 at the same hospital. N=2616	24
Switzerland	Aubry-Rozier 2018	A nationwide survey	Hospital	Patients hospitalised for a low trauma fracture identified by the FLS.	Patients followed by a FLS team N=332	Patients followed by GP N=274	12
Thailand	Amphansap 2016	A prospective cohort study	Hospital	Patients ≥50 years with low-energy hip fracture	Patients admitted after the FLS implementation at the Police General Hospital, Bangkok N=75	Patients admitted from a previous study prior to commencement of the FLS project. N=120	12
	Amphansap 2020	A prospective cohort study	Tertiary trauma centers	Patients aged 50 years or older who were admitted at Police General Hospital with low-energy fragility fractures of the hip from April 1, 2014 to March 30, 2019.	Patients participated in PGH's FLS program N=353	The data were compared with a previous study, before the commencement of the FLS. N=120	12
United Kingdom	Brankin 2005	Observational study	Medical centre	Women ≥65 years who may have sustained a fracture, with at least one risk factor for osteoporosis, and have never been screened for osteoporosis	Those who had sustained a fracture or had ≥ 2 osteoporosis risk factors and had not previously been screened for osteoporosis were invited for a Dual energy X-ray Absorptiometry scan. A second group of women at high risk of osteoporosis were referred by their GP for a scan. Bone mineral density (BMD) was determined and treatment was reviewed and prescribed according to national guidelines. N=659	A second group of participants were women within the Coatbridge Local Health Community Cooperative, who had been referred for a DXA scan by their GP on the basis of having risk factors for osteoporosis. N=395	18

	Chan 2015	'Before and after' cross-sectional extractions	12 GP practices	The subjects were females age 50 years or older with a fragility fracture	Patients followed 12 months after 01/04/2009, the date that the primary care fracture liaison nurse started. N=123009	Patients followed 12 months before 01/04/2009 N=101649	12
	Hawley 2016	Natural experimental design	Hospital Episode Statistics database linked to Office for National Statistics mortality records	Patients aged over 60 years admitted for a primary hip fracture from 2003 to 2013.	Orthogeriatric and nurse-led FLS models N=	Patients admitted before models implementation N=	24
	Henderson 2017	Cohort study	Hospital (for controls: Irish Hip Fracture database)	Patients admitted with fragility hip fracture	Orthogeriatrics service data were collected prospectively on an orthogeriatric filemaker database from July 2011 to July 2012 N=206	Previously recorded data of the Irish Hip Fracture Database on a cohort of hip fracture patients admitted to the same orthopaedic trauma unit from July 2009 to July 2010 N=248	24
	Murray 2005		Orthopaedic centre	All patients >50 years with a proximal humeral fracture or intra-capsular hip fracture	Patients admitted at a centre with a formal fracture liaison service (FLS) responsible for screening fracture patients for osteoporosis N=144	Patients admitted at other centre relied upon individual clinicians to initiate investigation or treatment for osteoporosis in patients following fracture N=335	6
	Queally 2013	RCT	Fracture clinic	Consecutive men>50 and women >40 years patients presenting with fragility fractures and at risk of osteoporosis	Patient admitted to fracture clinic N=31	Usual care: assessment initiation by the participant's general practitioner N=30	3
	Wallace 2011	Practice in two fracture units was audited and compared using the NICE	Hospital	Postmenopausal women ≥75 years with fractured neck of femur	In Site A, care is provided by trauma department doctors and a staff-grade orthogeriatrician (3.5 days per week) who will provide a medical assessment of a significant proportion of the unit's inpatients.	Site B is a tertiary referral trauma centre which utilizes a continuous acute orthogeriatric care model for ward patients (one associate specialist 5 days per week, and one staff grade 3.5 days per	NR

		guidelines as an audit standard.			Consultant geriatrician ward-level assessment is available on a referral basis N=46	week). In addition there are three consultant geriatrician-led ward rounds per week. N=42	
USA	Anderson 2017		Academic medical centre	Patients aged 65 years and older admitted at the academic Medical Center in October 2014.	Patients admitted at a comprehensive geriatric hip fracture program N=117	Patients admitted before the program implementation N=154	24
	Anighoro 2020	A retrospective cohort study	Hospital	Patients with isolated femoral neck, intertrochanteric, or subtrochanteric fracture sustained through a low-energy mechanism and the patient and/or his or her power of attorney desired surgical treatment.	Patients admitted after the implementation of a standardized multidisciplinary pathway N=147	Patients admitted before the implementation of a standardized multidisciplinary pathway N=116	12
	Cosman 2017	Cohort study	Hospital	Patients ≥50 years admitted for rehab following surgical repair of acute osteoporosis-related hip fracture	Patients admitted after the FLS implementation, between February 2010–May 2011 N=75	The pre-FLS cohort included patients admitted for rehabilitation between July 2009 and February 2010 N=60	6
	Greenspan 2018	Pre–post study design	Open health care systems	Men and women 50 years of age and older with a recently diagnosed fracture were identified by the FLS coordinators through the orthopedic clinic, neurosurgery clinic, emergency department, hospital admissions, other referrals, and word of mouth.	The FLS comparison included a prospective study of patients identified with an acute low-trauma fracture followed over six months for the same outcomes assessed above, but with the aid of the FLS model of care and the cloud-based tool. Patients were enrolled between April and December 2014. N=148	The baseline assessment included a retrospective chart review to obtain data on the number of adults who received bone mineral density studies, vitamin D testing, calcium/vitamin D supplementation, and appropriate osteoporosis therapy within six months following a recently diagnosed acute low-trauma fracture. N=334	6
	Harrington 2005		Community-based	Patients >50 years with fragility fracture	Direct referral pilot study (2002) where a nurse managed the direct referral process and contacted the	Osteoporosis care by primary physicians (2000–2001)	12

			multidisciplinary partnership		patients to arrange DXA and osteoporosis consultation N=37	N=55	
	Heilmann 2012	Retrospective, parallel-group, cohort study	Healthcare delivery system	Women ≥67 years with a documented fracture	At the intervention site, a decentralized clinical-pharmacy-based osteoporosis management service (CPOMS) intervened on postmenopausal women following fracture N=827	One centrally located registered nurse reviewed medical records for all women in the comparison group each month, assessed the appropriateness of either BMD screening or initiation of osteoporosis therapy, and sent recommendations to each patient's primary care provider via the EMR. N=302	12
	Hofflich 2014	Pre-post observational study	Medical centre	Patients >50 years with hip-fragility fracture	Patients followed by a multidisciplinary team (September 1, 2009–June 30, 2010) N=124	Patients followed in the pre-intervention period (July 1, 2008–June 30, 2009) N=118	12
	Jachna 2003	A retrospective chart review	Hospital	People discharged from hospital with hip fracture	Hospitalists consultation at discharge N=29	No consultation N=53	24
	Johnson 2005	Prospective study	Orthopaedic clinic at a Veterans Affairs medical centre	Patients with sustained fractures	A simple intervention in a general orthopedic clinic N=136	6-month pre-intervention group (October 2001 to March 2002) N=126	6
	Kamel 2000	A retrospective chart review	Teaching hospital – orthopaedic unit	Patients ≥65 years with hip fracture	Patients were seen by a medical consultant N=157	Patients were not seen by a medical consultant N=12	24
	Lamb 2017	A retrospective review	Academic medical center	Patients admitted with an isolated hip fracture from a low velocity mechanism between January 1, 2014 and December 31, 2015.	Injured patients admitted after the fragility fracture program implementation in 2015. N=240	Patients admitted from 2014 who presented before implementation of the fragility fracture program N=196	12

	Miki 2008	A prospective randomized tria	Hospital	Patients with low-energy hip fracture	Inpatient osteoporosis evaluation initiated by orthopaedic surgeons combined with follow-up in a specialized orthopaedic osteoporosis clinic N=31	Usual care where the responsibility of patients evaluation and treatment was placed solely on the primary care physician. N=31	6
	Rolnick 2001	RCT	Health maintenance organization	Women 54-65 years from a managed care organization, who were not on osteoporosis prevention therapy	Group 1: education class on osteoporosis; Group 2: education plus BMD N1=301; N2=207	No intervention N=187	22
	Roy 2011	Cohort study	Hospital	Patients with fragility fractures	Patients admitted after the implementation of an integrated model of care N=70	Patients admitted before the implementation of an integrated model of care N=70	NR
	Sietsema 2018	A retrospective cohort study	Fee-for-service (FFS) Medicare beneficiaries using the 100% data set from the U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS).	Michigan residents, identified by ZIP code, with at least 1 medical claim including an ICD-9-CM, CPT, or HCPCS code for any of the following types of fracture during the identification period (April 1, 2010 to September 30, 2014): vertebral; nonvertebral involving the hip, femur, or pelvis; or other nonvertebral (upper limb, lower limb, upper body, and unspecified nonvertebral)	Patients who received osteoporosis management service (OP MS) care with a follow-up visit within 90 days of the first fracture N=1306	Patients who did not seek OP MS care but had a physician visit within 90 days of the first fracture N=123815	12
	Streetan 2006	A retrospective review of the charts	Hospital	Patients with fragility fractures	Patients received a consultation N=53	Patients did not receive a consultation N=31	48

	Tosi 2008	A pre-intervention and post-intervention study	Hospital	Consecutive patients with low-energy fractures who had been managed 30-90 days prior to study	Patients admitted to the Own the Bone project N=359	Historical data collection N=276	10
	Wasfie 2019	A retrospective chart review	Community hospital	Patient presented between January 2012 and December 2017 with vertebral compression fractures.	Patients who presented between January 2015 and December 2017, after Fracture Liaison Service (FLS) N=215	Patients who presented between January 2012 and December 2014, before FLS N=150	24

CRITICI

1. Test della DXA

La possibilità di essere sottoposto al test della DXA è stato valutato da 42 studi di cui 12 RCT.

La **Figura 2** mostra un chiaro aumento del test della DXA nei soggetti coinvolti in modelli di clinical governance, rispetto ai pazienti seguiti con cure standard.

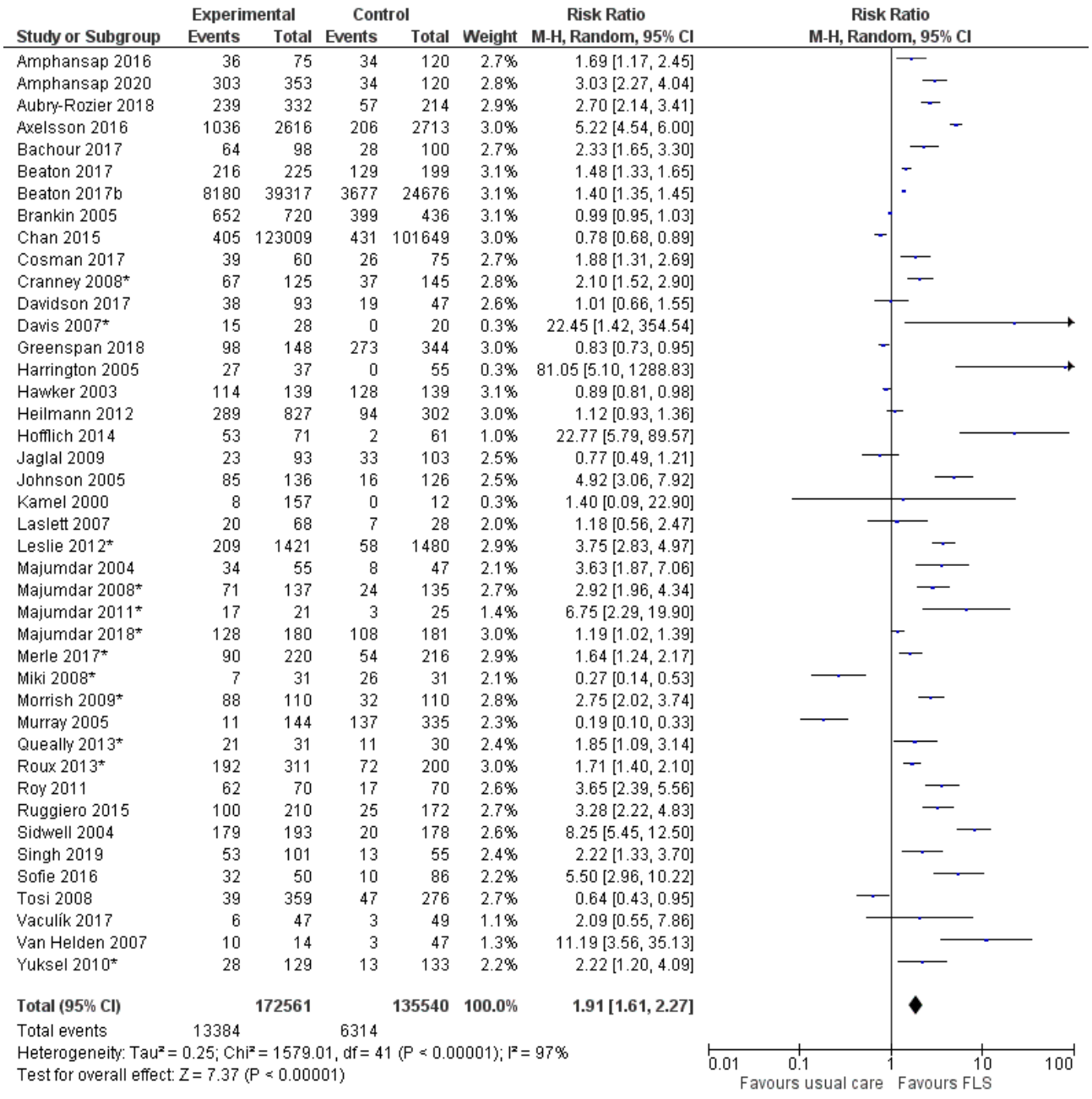


Figura 2. Test della DXA valutato tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

Includendo nell'analisi i soli studi controllati e randomizzati, si ottengono gli stessi risultati, come mostrato in Figura 3.

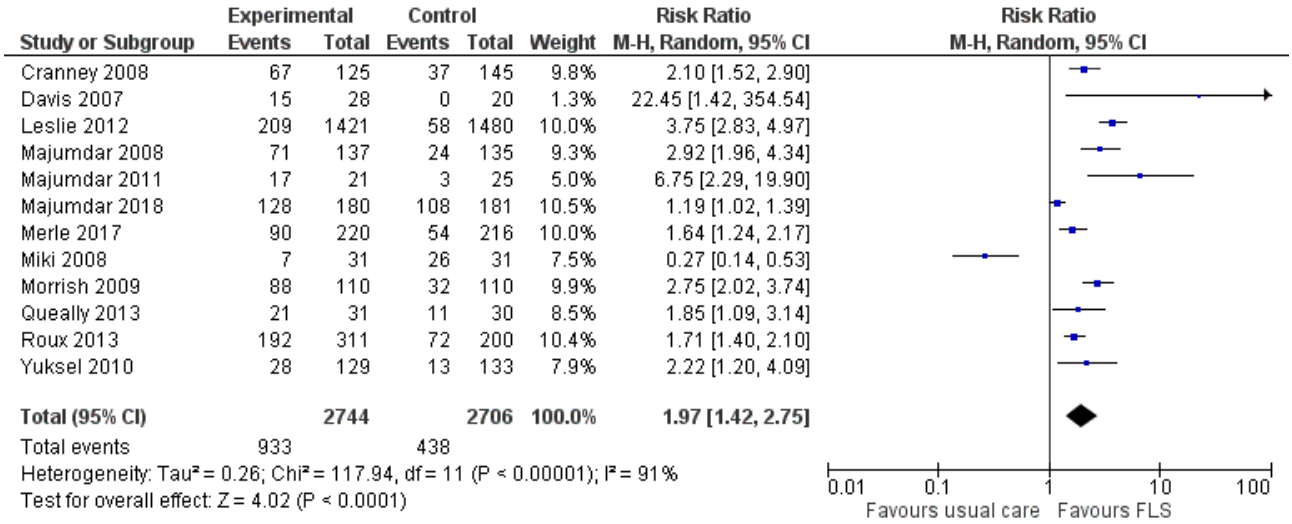


Figura 3. Test della DXA valutato tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard negli RCT.

2. Inizio del trattamento anti-fratturativo

La possibilità di iniziare un trattamento anti-fratturativo è stato valutato da 43 studi di cui 13 RCT.

La **Figura 4** mostra un chiaro aumento in termini di inizio del trattamento anti-fratturativo nei soggetti coinvolti in modelli di clinical governance, rispetto ai pazienti seguiti con cure standard.

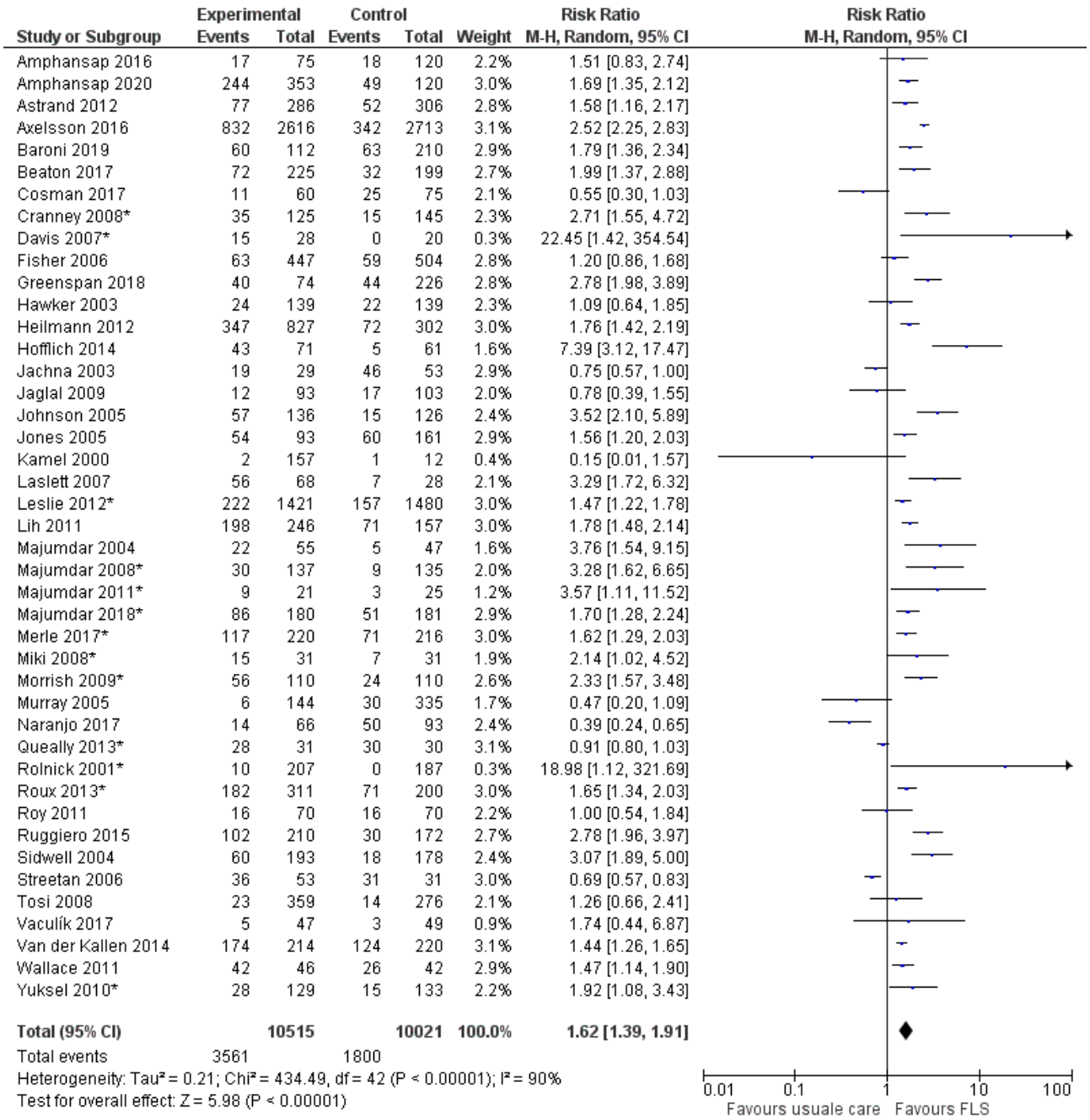


Figura 4. Inizio del trattamento anti-fratturativo valutato tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

Includendo nell'analisi i soli studi controllati e randomizzati, si mostra come l'evidenza di maggiore somministrazione del trattamento nei pazienti seguiti da modelli di clinical governance, sia ancora più forte (Figura 5).

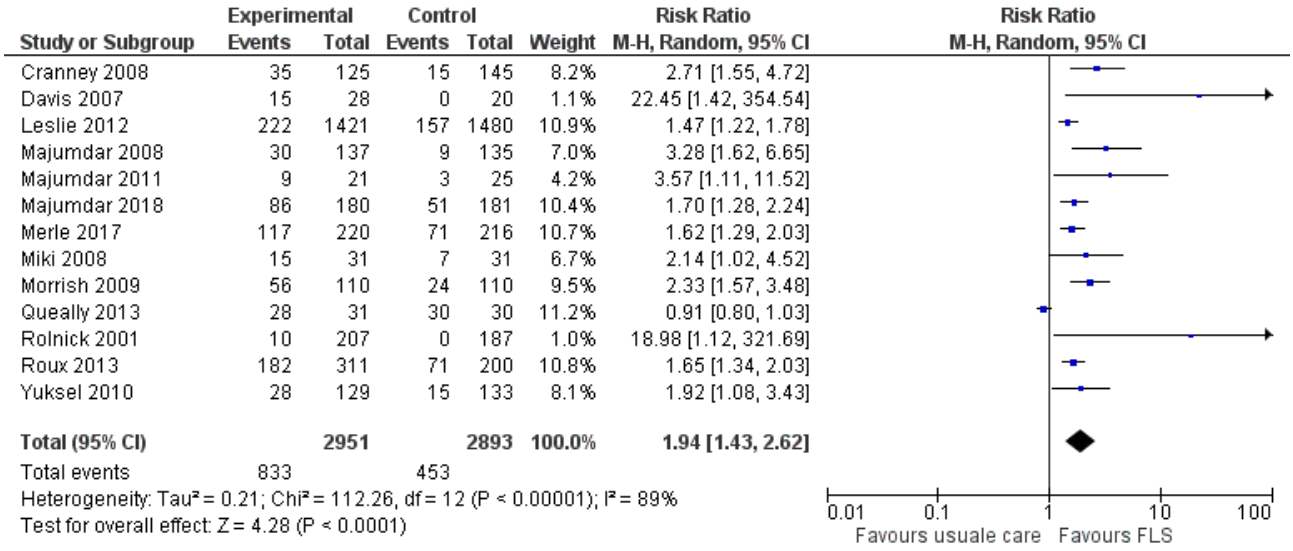


Figura 5. Inizio del trattamento anti-fratturativo valutato tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard in RCT.

3. Aderenza ai trattamenti anti-fratturativi

L'aderenza ai trattamenti anti-fratturativi è stata valutata da 10 studi di cui 2 RCT.

La **Figura 6** mostra un chiaro aumento dell'aderenza ai farmaci anti-fratturativi nei soggetti coinvolti in modelli di clinical governance, rispetto ai pazienti seguiti con cure standard.

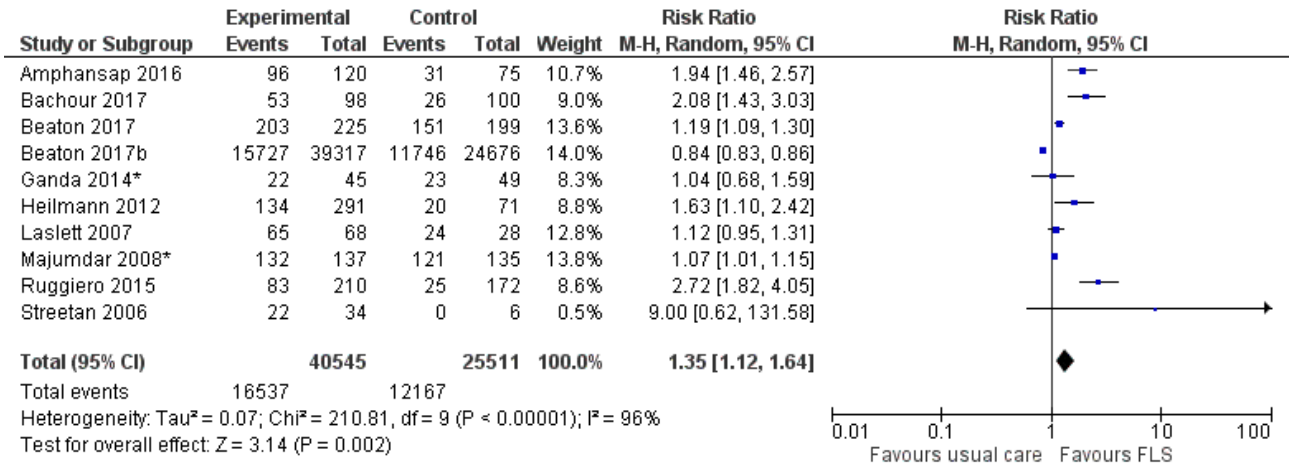


Figura 6. Aderenza ai trattamenti anti-fratturativi valutata tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

Includendo nell'analisi i soli studi controllati e randomizzati, si mostrano risultati simili: la minor evidenza potrebbe essere dovuta al limitato numero di studi controllati e randomizzati e alla ridotta grandezza campionaria (Figura 7).

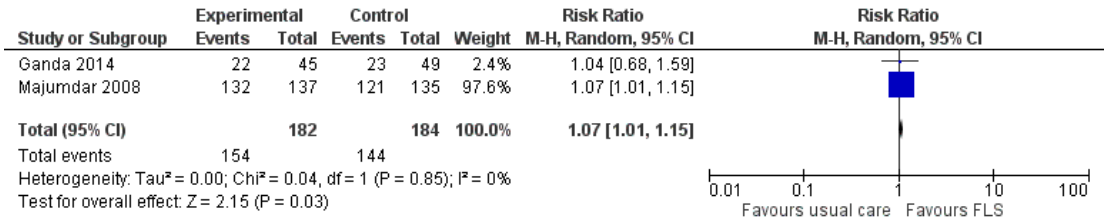


Figura 7. Aderenza ai trattamenti anti-fratturativi valutata tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

4. Rifrattura

Il rischio di rifrattura è stato valutato da 15 studi di cui 1 RCT.

La **Figura 8** mostra una riduzione, significativa, del rischio di rifrattura nei soggetti coinvolti in modelli di clinical governance, rispetto ai pazienti seguiti con cure standard.

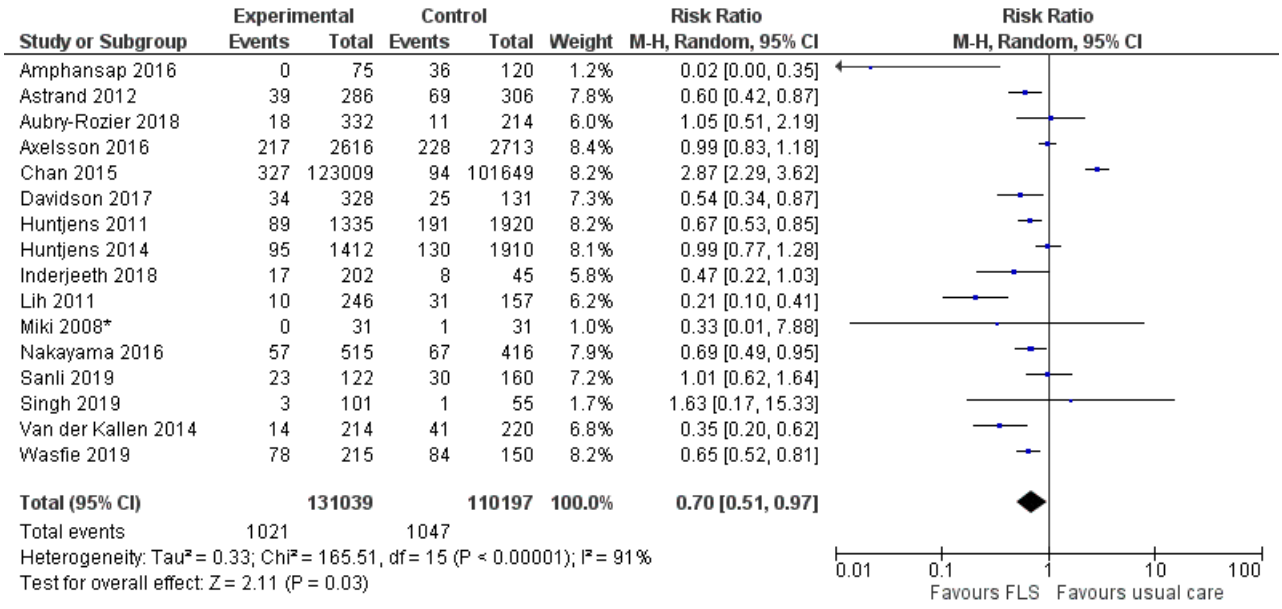


Figura 8. Rischio di rifrattura valutato tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

In particolare, anche dal solo studio controllato e randomizzato, non emerge una differenza significativa nei due gruppi rispetto alla rifrattura, tuttavia, tale risultato potrebbe essere spiegato dalla ridotta grandezza campionaria dal basso numero di eventi verificati (Figura 9).

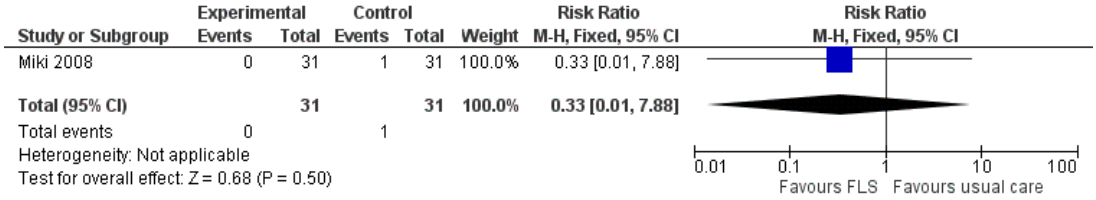


Figura 9. Rischio di rifrattura valutato tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

5. Mortalità

Il rischio di mortalità è stato valutato da 29 studi di cui 3 RCT.

La **Figura 10** mostra una chiara riduzione del rischio di mortalità nei soggetti coinvolti in modelli di clinical governance, rispetto ai pazienti seguiti con cure standard.

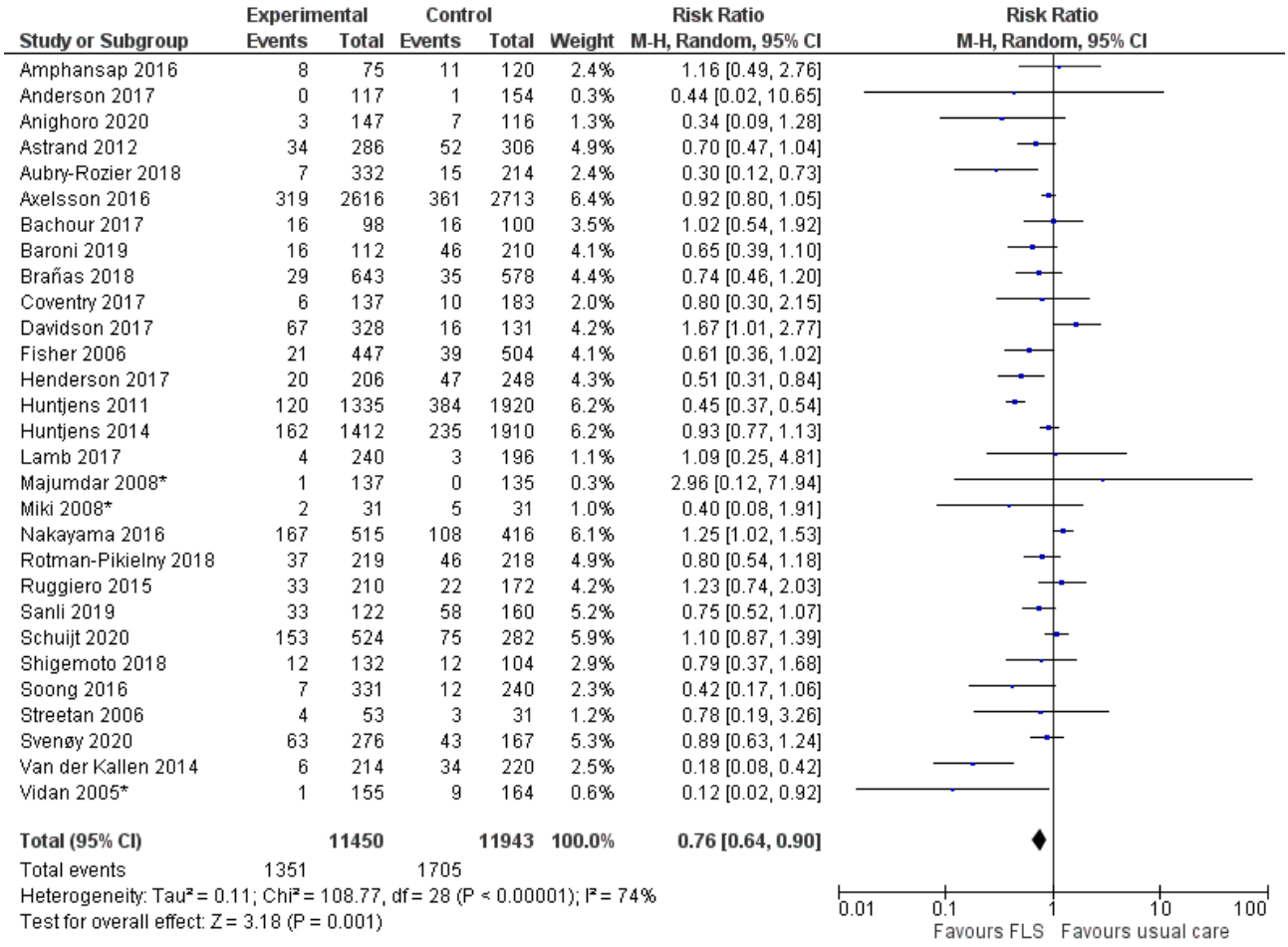


Figura 10. Rischio di mortalità valutato tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

Includendo i soli studi controllati e randomizzati, non emerge una differenza significativa nel rischio di mortalità fra i due gruppi, probabilmente spiegato dal fatto che si siano verificati pochi eventi in entrambi i gruppi posti a confronto (Figura 11).

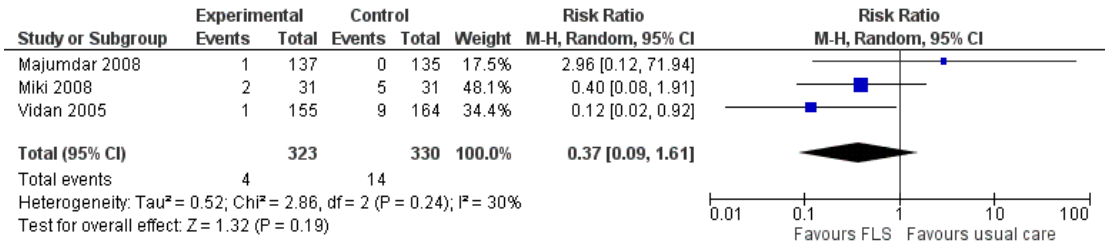


Figura 11. Rischio di mortalità valutato tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard negli RCT.

IMPORTANTI

6. Qualità della vita

Di seguito si riportano i risultati mostrati nella revisione sistematica di Talevski et al. 2019, volta a valutare l'effetto dei percorsi di assistenza clinica (CCP) sulla qualità della vita (HRQoL – health-related quality of life) e sulla funzionalità fisica a seguito di una frattura da fragilità, e ad identificare le caratteristiche specifiche dei CCP associati a risultati migliori.

Per risultare eleggibili, gli studi dovevano focalizzarsi su pazienti di età ≥ 50 anni con almeno una frattura da fragilità del femore prossimale, delle vertebre, del polso o dell'omero, e confrontare percorsi specifici di assistenza clinica rispetto allo "usual care", valutando come outcome la qualità della vita o la funzionalità fisica.

Sono, così, stati inclusi 17 RCT e 5 studi non randomizzati, per cui la durata del follow-up varia da 3 a 12 mesi, e di cui si riportano le principali caratteristiche.

Author, year	Country	Participants			Fracture Type	Follow-up	Outcomes		Study Quality*
		N (P/C)	Female, %	Age, mean (±SD)			HRQoL	PF	
Randomized Controlled Trials									
Cameron et al 1993[30]	Australia	115 (58/57)	P: 79% C: 88%	P: 79.2 C: 81.4	Hip	4 mo	—	MBI	6
Crotty et al 2001[31]	Australia	66 (34/32)	P: 62% C: 75%	P: 82 (78-85)† C: 84 (76-85)†	Hip	4 mo	SF-36	MBI, TUG	8
Huusko et al 2000[32,33]	Finland	243 (120/123)	P: 70% C: 73%	P: 80.0 C: 80.0	Hip	12 mo	—	Katz ADL	7
Kennie et al 1988[34,35]	UK	108 (54/54)	100%	CPP: 79.0 C: 84.0	Hip	12 mo	—	Katz ADL	5
Krichbaum et al 2007[36]	USA	33 (17/16)	73%	78.9 (72-85)‡	Hip	12 mo	—	FSI	6
Lin et al 2009[37]	Taiwan	50 (26/24)	36%	78.75 (6.99)	Hip	3 mo	SF-36	OMFAQ	7
Majumdar et al 2007[38]	Canada	220 (110/110)	P: 57% C: 72%	74.0†	Hip	6 mo	SF-12	—	8
Majumdar et al 2008[39]	Canada	272 (137/135)	P: 80% C: 74%	P: 60 (44-68)† C: 60 (55-69)†	Wrist	6 mo	SF-12	—	8
Naglie et al 2002[40]	Canada	279 (141/138)	P: 77% C: 83%	P: 83.8 (6.9) C: 84.6 (7.3)	Hip	6 mo	—	MBI	9
Prestmo et al 2015[41,42]	Norway	397 (198/199)	P: 73% C: 74%	P: 83.4 (5.4) C: 83.2 (6.4)	Hip	12 mo	EQ-5D	BI, TUG	6
Shyu et al 2005[46]	Taiwan	159 (72/87)	P: 68% C: 71%	P: 77.6 (8.3) C: 77.7 (7.1)	Hip	3 mo	SF-36	ADL	7
Shyu et al 2008[44,45]	Taiwan	162 (80/82)	P: 69% C: 68%	P: 77.4 (8.2) C: 78.9 (7.3)	Hip	12 mo	SF-36	MBI	7
Shyu et al 2013[43,47]	Taiwan	198 (99/99)	P: 63% C: 66%	P: 76.8 (7.3) C: 76.9 (8.3)	Hip	12 mo	SF-36	MBI	8
Stenvall et al 2007[48–50]	Sweden	199 (102/97)	P: 74% C: 74%	P: 82.3 (6.6) C: 82.0 (5.9)	Hip	12 mo	—	Katz ADL	7
Vidan et al 2005[51]	Spain	319 (155/164)	P: 85% C: 79%	P: 81.1 (7.8) C: 82.6 (7.4)	Hip	12 mo	—	Katz ADL	7
Williams et al 2016[52,53]	UK	61 (29/32)	P: 79% C: 72%	P: 80.9 (6.6) C: 78.0 (8.3)	Hip	3 mo	EQ-5D	BI, TUG	7
Ziden et al 2008[54,55]	Sweden	102 (48/54)	P: 60% C: 78%	P: 81.2 (5.9) C: 82.5 (7.6)	Hip	12 mo	SF-36	FIM, TUG	7
Nonrandomized studies									
Beaupre et al 2005[56]	Canada	919 (451/468)	P: 78% C: 77%	P: 81.7 (7.8) C: 81.7 (7.6)	Hip	6 mo	—	MBI	19
Deschodt et al 2011[57,58]	Belgium	171 (94/77)	P: 73% C: 74%	P: 80.4 (7.0) C: 81.1 (7.2)	Hip	12 mo	—	Katz ADL	22
Graham et al 2014[59]	USA	194 (97/97)	P: 72% C: 74%	P: 82.0 (9.0) C: 82.0 (9.0)	Hip	12 mo	EQ-5D	Harris Hip Score	19
Hoerkstra et al 2011[60]	The Netherlands	127 (61/66)	P: 79% C: 73%	P: 80.6 (7.2) C: 80.0 (9.3)	Hip	3 mo	EQ-5D	—	19
Leung et al 2011[61]	Hong Kong	548 (278/270)	P: 78% C: 74%	P: 83.0 (7.7) C: 82.5 (7.7)	Hip	12 mo	—	ADL	18

BI, Barthel Index; C, Usual Care Group; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions Scale; FIM, Functional Independence Measure; FSI, Functional Status Index; Katz-ADL, 6-item Katz Index of Activities of Daily Living; MBI, Modified Barthel Index; OMFAQ, OARS Multidimensional Functional Assessment Questionnaire; P, Clinical Care Pathway Group; SF-12, 12-Item Short Form Health Survey; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; TUG, Timed Up-and-Go test.

*The maximum quality assessment score for randomized controlled trials was 10, and for nonrandomized studies, 24.

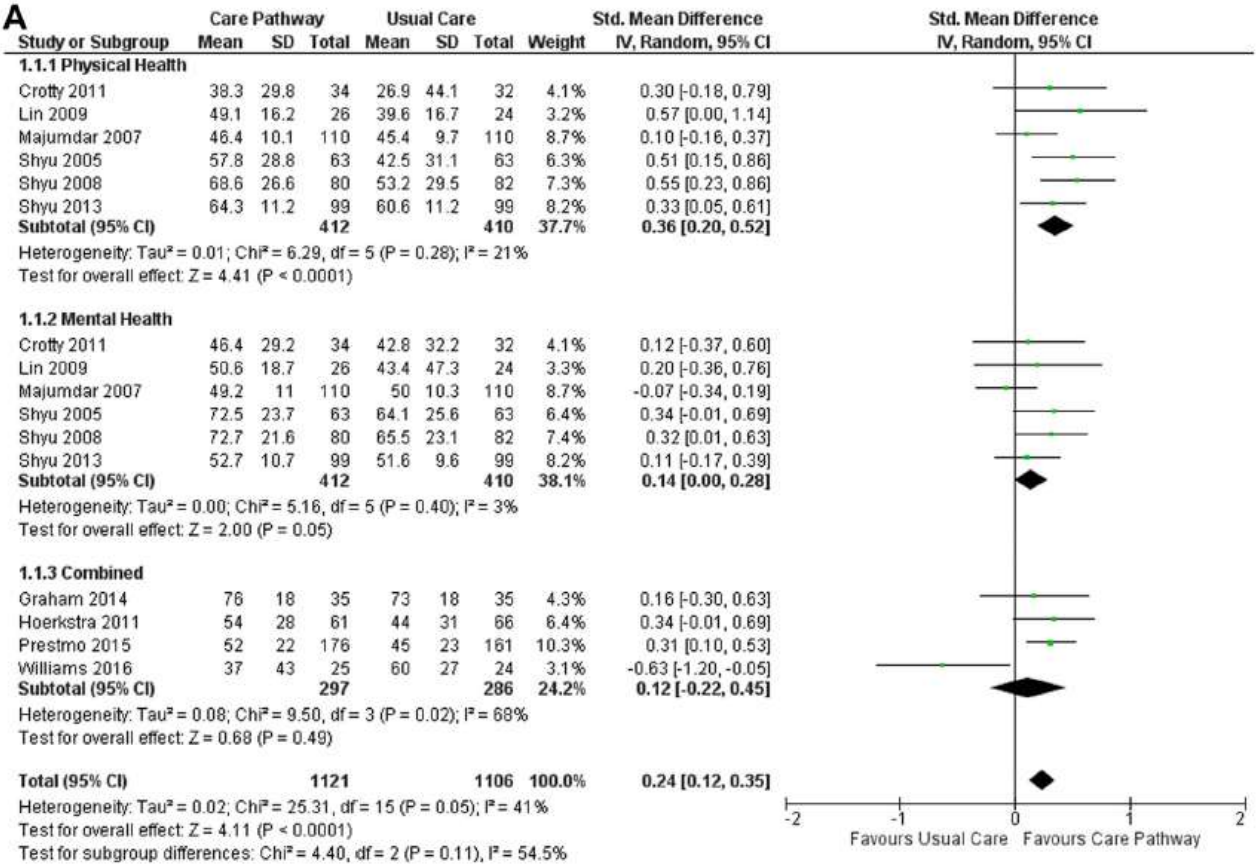
†Median (interquartile range).

‡Median (range).

- **HRQoL**

Fra gli studi inclusi dalla review, 10 hanno permesso di rispondere all'outcome di interesse.

Dai risultati derivanti dall'analisi a effetti casuali, emerge che i pazienti con frattura del femore prossimale seguiti da CCP hanno ottenuto un miglioramento moderato dell'HRQoL rispetto ai partecipanti seguiti con lo usual care" (SMD 0,24, 95% CI: 0,12-0,35). Gli effetti sono risultati simili sia nei domini di salute fisici (SMD 0,36, 95% CI: 0,20-0,52) che mentali (SMD 0,14, 95% CI: 0,00-0,28) (Figura 2A). L'analisi di sensibilità non ha mostrato differenze significative includendo nella meta-analisi l'RCT sui pazienti con frattura del polso (SMD 0,22, 95% CI: 0,12-0,32, I2=37%) o quando i 2 studi non randomizzati sono stati esclusi dalla meta-analisi (SMD 0,23, 95% CI: 0,11-0,36, I2=48%). Gli studi che hanno in cui uno specifico CCP è stato valutato solo tra pazient ricoverati, hanno mostrato un moderato miglioramento dell'HRQoL per il gruppo CCP rispetto alle cure usuali (SMD 0,32, 95% CI: 0,13-0,50, I2=0%), così come per i CCP che includevano sia pazienti ricoverati che ambulatoriali (SMD 0,29, 95% CI: 0,11-0,47, I2=52%). Al contrario, nessun effetto significativo è stato osservato negli studi che valutano i soli pazienti ambulatoriali (SMD 0,07, 95% CI: -0,39, 0,22, I2=0%) (Tabella 3). Quando le meta-analisi sono state eseguite da un componente del CCP, sono stati osservati moderati miglioramenti nel HRQoL per il gruppo CCP rispetto alle cure usuali, nei CCP che includevano un coordinatore dell'assistenza (SMD 0,25 vs 0,08), valutazione geriatrica (SMD 0,34 vs 0,07), prevenzione di complicanze comuni in ospedale (SMD 0,32 vs 0,11), riabilitazione (SMD 0,28 vs 0,10), consigli nutrizionali (SMD 0,33 vs 0,08), pianificazione della dimissione (SMD 0,33 vs 0,03) o modifiche domestiche (SMD 0,32 vs 0,13), mentre non è stata trovata alcuna differenza tra i CCP che includevano o escluse le revisioni dei farmaci, l'educazione dei pazienti o un supporto sociale. Quando le meta-analisi sono state eseguite in base alla durata del follow-up, studi con un follow-up di 3 mesi hanno mostrato un moderato miglioramento dell'HRQoL per il gruppo CCP rispetto alle cure usuali (SMD 0,24, 95% CI:0,12-0,37, I2=33%). Tuttavia, studi con un periodo di follow-up di 12 mesi hanno mostrato miglioramenti maggiori in termini di HRQoL per il gruppo CCP rispetto alle cure usuali (SMD 0,30, 95% CI:0,19-0,42, I2=0%).



- **Funzionalità fisica**

Per l'outcome di interesse, la review ha incluso 15 studi nella meta-analisi. Le misure di funzionalità fisica più frequentemente riportate sono state l'indice di Barthel modificato per le restrizioni ADL e il test Timed Up and Go. Applicando un'analisi ad effetti casuali, i partecipanti al CCP hanno ottenuto un moderato miglioramento della funzione fisica a seguito di frattura del femore prossimale rispetto ai pazienti seguiti con cure usuali (SMD 0,21, 95% CI: 0,10-0,33). La meta-analisi ha mostrato risultati di sottogruppo simili per basic ADL (SMD 0,20, 95% CI:0,06-0,33) e prestazioni fisiche (SMD 0,28, 95% CI: 0,08-0,48) (Figura 2B). A seguito dell'esclusione di 2 studi non randomizzati per l'analisi di sensibilità, nessuna differenza è stata osservata nel miglioramento della funzionalità fisica (SMD 0,21, 95% CI: 0,09-0,33, I2=48%). Per gli studi che hanno valutato specifici CCP nei pazienti ricoverati, è stato mostrato un piccolo miglioramento della funzionalità fisica per il gruppo CCP rispetto alle cure usuali (SMD 0,14, 95% CI: 0,00-0,28, I2=22%), mentre per gli studi che hanno valutato sia pazienti ricoverati che ambulatoriali, è stato mostrato un maggiore miglioramento (SMD 0,22, 95% CI: 0,05-0,39, I2=57%). Al contrario, nessun effetto significativo è stato osservato negli studi che valutano i soli pazienti ambulatoriali (SMD 0,32, 95% CI: -0,04-0,67, I2=46%) (Tabella 3). Quando le meta-analisi sono state eseguite da un componente CCP, sono stati osservati miglioramenti nella funzione fisica, rispetto alle cure usuali, nei CCP che includevano un coordinatore dell'assistenza (SMD 0,26 vs 0,11), una valutazione geriatrica (SMD 0,19 vs 0,04), riabilitazione (SMD 0,32 vs 0,17), prevenzione delle complicanze (0,24 vs 0,18), consigli nutrizionali (SMD 0,20 vs 0,12), definizione degli obiettivi del paziente (SMD 0,29 vs 0,14), pianificazione della dimissione (SMD 0,21 vs 0,30) o modifiche domestiche (SMD 0,31 vs 0,13). Le meta-analisi relative alla durata del follow-up hanno mostrato miglioramenti nella funzionalità fisica per i partecipanti al CCP rispetto alle cure usuali a 3 mesi (SMD 0,20, 95% CI: 0,08-0,33, I2=52%), 6 mesi (SMD 0,34, 95% CI: 0,11-0,57, I2=58%) e 12 mesi (SMD 0,17, 95% CI: 0,03-0,31, I2=50%).

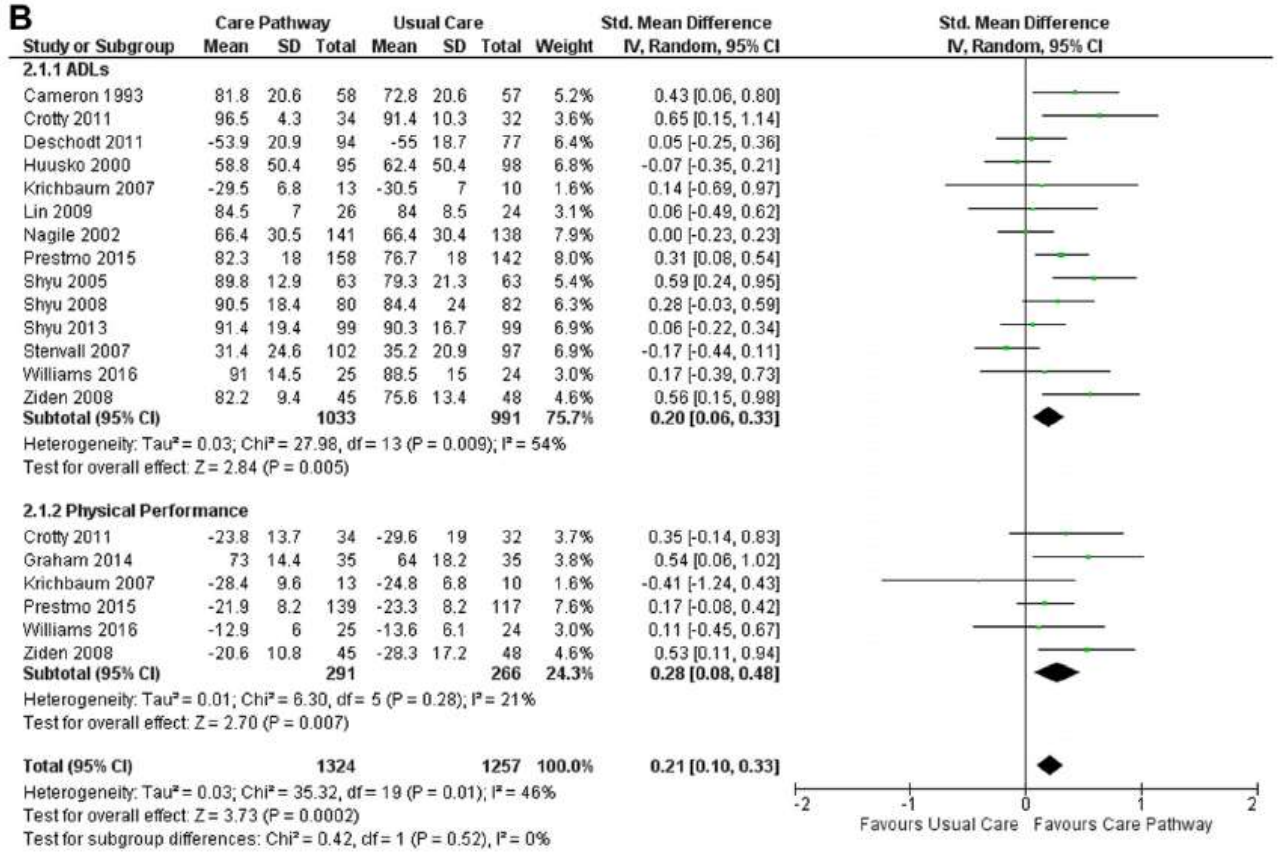


Table 3
Effect of Clinical Care Pathways Compared to Usual Care by Clinical Care Pathway (CCP) Characteristics

CCP Characteristic	HRQoL				Physical Function			
	No. of Studies	N	I^2	Effect size, SMD (95% CI)	No. of Studies	N	I^2	Effect size, SMD (95% CI)
Implementation								
Inpatient	2	464	0%	0.32 (0.13, 0.50)	3	1006	22%	0.14 (0.00, 0.28)
Outpatient	3	642	0%	0.07 (−0.39, 0.22)	3	248	46%	0.32 (−0.04, 0.67)
Inpatient and outpatient	5	1121	52%	0.29 (0.11, 0.47)	9	1327	57%	0.22 (0.05, 0.39)
Care coordinator								
Yes	7	1714	24%	0.25 (0.14, 0.36)	8	955	35%	0.26 (0.10, 0.43)
No	3	513	79%	0.08 (−0.37, 0.53)	7	1626	65%	0.11 (−0.06, 0.29)
Geriatric assessment								
Yes	5	1409	0%	0.34 (0.23, 0.44)	10	2049	51%	0.19 (0.06, 0.32)
No	5	818	41%	0.07 (−0.12, 0.26)	5	532	0%	0.04 (−0.09, 0.54)
Prevention of complications								
Yes	5	1379	0%	0.32 (0.22, 0.43)	8	1761	48%	0.24 (0.09, 0.45)
No	5	848	46%	0.11 (−0.08, 0.31)	7	820	36%	0.18 (0.03, 0.32)
Rehabilitation								
Yes	7	1617	38%	0.28 (0.15, 0.41)	12	2415	52%	0.32 (0.10, 0.34)
No	3	610	11%	0.10 (−0.07, 0.27)	3	166	30%	0.17 (−0.21, 0.55)
Medication review								
Yes	4	930	0%	0.26 (0.13, 0.39)	6	1240	40%	0.13 (−0.04, 0.28)
No	6	1297	57%	0.22 (0.05, 0.40)	9	1341	48%	0.29 (0.13, 0.45)
Patient education								
Yes	6	1561	22%	0.23 (0.06, 0.39)	8	988	32%	0.18 (0.02, 0.34)
No	4	666	0%	0.28 (0.13, 0.43)	7	1593	59%	0.25 (0.08, 0.41)
Nutritional advice								
Yes	5	1436	0%	0.33 (0.23, 0.44)	7	1527	60%	0.20 (0.05, 0.36)
No	5	791	37%	0.08 (−0.11, 0.27)	8	1054	40%	0.12 (−0.06, 0.41)
Patient goal-setting								
Yes	4	588	57%	0.11 (−0.18, 0.39)	6	1241	48%	0.29 (0.12, 0.46)
No	6	1639	36%	0.27 (0.14, 0.39)	9	1340	41%	0.14 (−0.01, 0.43)
Discharge planning								
Yes	6	1541	0%	0.33 (0.22, 0.43)	13	2413	52%	0.21 (0.08, 0.33)
No	4	686	56%	0.03 (−0.21, 0.27)	2	168	0%	0.30 (−0.00, 0.61)
Primary care physician contact								
Yes	2	777	60%	0.12 (−0.10, 0.35)	3	801	52%	0.08 (−0.15, 0.32)
No	8	1450	31%	0.28 (0.15, 0.41)	12	1780	45%	0.26 (0.13, 0.39)
Home modifications								
Yes	5	1174	0%	0.32 (0.20, 0.43)	9	1381	46%	0.31 (0.12, 0.49)
No	5	1053	61%	0.13 (−0.08, 0.35)	6	1200	0%	0.13 (−0.02, 0.25)
Social support review								
Yes	2	528	0%	0.22 (0.04, 0.39)	7	1274	56%	0.23 (0.06, 0.41)
No	8	1699	54%	0.24 (0.10, 0.39)	8	1307	41%	0.21 (0.05, 0.36)
No. of components*								
<5	5	786	51%	0.10 (−0.12, 0.31)	5	450	0%	0.15 (−0.03, 0.34)
≥5	5	1411	0%	0.32 (0.22, 0.43)	10	2131	66%	0.25 (0.06, 0.36)

I^2, heterogeneity; N, number of participants in analysis.
*The mean number of CCP components was 5.

Appendice D. Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi

STUDI OSSERVAZIONALI:

	Selection				Comparability	Outcome			
Cohort study	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow-up of cohorts	tot
Wasfie 2019	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Vaculik 2017	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Shigemoto 2018	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Schuijt 2020	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Sanli 2019	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Rotman - Pikielny 2018	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Naranjo 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Lamb 2017	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Inderjeeth 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Hawley 2016	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Greenspan 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Davidson 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	8

Coventry 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Chan 2015	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Brañas 2018	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Beaupre 2020	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Beaton 2017	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Baroni 2019	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Bachour 2017	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Aubry-Rozier 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Anighoro 2020	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Anderson 2017	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Amphansap 2020	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Abrahamsen 2019	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Sietsema 2018	1	1	1	0	0	1	1	0	5
Singh 2019	1	1	1	0	1	1	1	0	6
Sofie 2016	1	1	1	1	0	1	1	0	6
Soong 2016	1	1	1	1	0	1	1	0	6
Svenøy 2020	1	1	1	0	1	1	1	0	6

STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI:

Majumdar 2018

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	After agreeing to participate and providing written informed consent, participants were randomized via computer-generated randomization at a 1:1 group allocation with variable block size.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	After agreeing to participate and providing written informed consent, participants were randomized via computer-generated randomization at a 1:1 group allocation with variable block size.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	LOW RISK	Research nurses collected outcomes without knowledge of allocation status and investigators were blinded to both allocation status and outcomes.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	LOW RISK	Research nurses collected outcomes without knowledge of allocation status and investigators were blinded to both allocation status and outcomes.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	The prespecified analysis was performed according to the intention-to-treat principle whereby participants were analyzed in the group to which they were allocated and those with missing data (n=11; 3%) were imputed as a patient who did not start bisphosphonate treatment (ie, missing=failure) for the primary outcome.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	All outcomes mentioned in the earliest Version on record were analyzed and reported in the Results section (available on clinicaltrials.gov: NCT01401556)
Other bias	LOW RISK	Funding. This trial received funding from Alberta Innovates through a Partnership in Research and Innovation in the Healthcare System (PRIHS) grant and in-kind support from the Alberta Strategy for Patient-Oriented Research (SPOR) Support Unit. The funders take no responsibility for the conduct, results or opinions expressed in this manuscript. Similarity at baseline. The groups were similar in sociodemographic and injury characteristics, health status, and previous bone health management at study entry.

AMSTAR 2 – Methodological quality across systematic reviews

	Ganda 2013 26 studies; search up to 2011	Bell 2014 18 studies; search up to April 2013	Chang 2018 24 studies; search up to February 2017	Wu 2018 55 studies; search up to February 2017	Wu 2018 75 studies; search up to February 2017	Talevski 2019 22 studies; up to July 25, 2018
OVERALL QUALITY	**VERY LOW**	**VERY LOW**	**VERY LOW**	**VERY LOW**	**LOW**	**LOW**
1-Question and inclusion	yes	yes	yes	yes	yes	yes
2-Protocol	no	no	no	no	no	yes
3-Study design	no	no	no	no	no	no
4-Comprehensive search	yes	yes	yes	yes	yes	yes
5-Study selection	yes	yes	yes	yes	yes	yes
6-Data extraction	yes	partial yes	partial yes	partial yes	partial yes	yes
7-Excluded studied justification	partial yes	partial yes	no	no	partial yes	partial yes
8-Included studied details	yes	yes	yes	yes	yes	yes
9-Risk of Bias	no	no	yes	partial yes	yes	yes
10-Source of funding of included studies	no	no	no	no	no	no
11-Appropriate statistical methods for analysis	no	N.A	N.A	no	yes	yes
12-Rob on meta-analyses	no	N.A	N.A	yes	no	yes
13-Rob on individual studies	no	no	no	yes	yes	yes
14-Explanation for heterogeneity	yes	no	no	yes	yes	yes
15-Publication bias	no	N.A	N.A	yes	yes	no
16-Conflict of interest	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Tot Yes in critical flow	2	2	2	4	6	6
Tot No in critical flow	5	3	3	3	1	1
Tot No in critical weakness	3	3	3	2	3	2

* Judgements:

High - Zero or one non-critical weakness: The systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest
Moderate - More than one non-critical weakness*: The systematic review has more than one weakness, but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review.
Low - One critical flaw with or without non-critical weaknesses: The review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest.
Critically low - More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: The review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies.
*Note: Multiple non-critical weaknesses may diminish confidence in the review and it may be appropriate to move the overall appraisal down from moderate to low confidence

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Appendice E. Summary of findings

Observational and RCT studies:

BMD TESTING

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BMD testing	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
BMD testing												
42	observational studies	not serious	very serious [a]	not serious	not serious	none	13384/172561 (7.8%)	6314/135540 (4.7%)	**RR 1.91** (1.61 to 2.27)	**42 more per 1.000** (from 28 more to 59 more)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations
a. I2>75%

TREATMENT INITIATION

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Treatment initiation	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment initiation												
43	observational studies	not serious	very serious [a]	not serious	not serious	none	3561/10515 (33.9%)	1800/10021 (18.0%)	**RR 1.62** (1.39 to 1.91)	**111 more per 1.000** (from 70 more to 163 more)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. I2>75%

ADHERENCE

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adherence	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Adherence												
10	observational studies	not serious	very serious [a]	not serious	not serious	none	12167/25511 (47.7%)	16537/40545 (40.8%)	**RR 1.35** (1.12 to 1.64)	**167 more per 1.000** (from 57 more to 305 more)	⨁◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. I2>75%

MORTALITY

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mortality	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
29	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1351/11450 (11.8%)	1705/11943 (14.3%)	**RR 0.76** (0.64 to 0.90)	**34 fewer per 1.000** (from 51 fewer to 14 fewer)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

RCT studies:

BMD TESTING

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BMD testing	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
BMD testing												
12	randomised trials	not serious	very serious [a]	not serious	not serious	none	933/2744 (34.0%)	438/2706 (16.2%)	**RR 1.97** (1.42 to 2.75)	**157 more per 1.000** (from 68 more to 283 more)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations
a. I2>75%

TREATMENT INITIATION

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Treatment initiation	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Treatment initiation												
13	randomised trials	not serious	very serious [a]	not serious	not serious	none	833/2951 (28.2%)	453/2893 (15.7%)	**RR 1.94** (1.43 to 2.62)	**147 more per 1.000** (from 67 more to 254 more)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. I2>75%

ADHERENCE

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adherence	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Adherence												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious [a]	none	154/182 (84.6%)	144/184 (78.3%)	**RR 1.07** (1.01 to 1.15)	**55 more per 1.000** (from 8 more to 117 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Downgraded after the performance of a Post-Hoc Power Analysis.

REFRACTURE

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Refracture	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Refracture												
1	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	very serious [b,c]	none	0/31 (0.0%)	1/31 (3.2%)	**RR 0.33** (0.01 to 7.88)	**22 fewer per 1.000** (from 32 fewer to 222 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Unclear risk of bias for: random sequence generation, allocation concealment, blinding of outcome assessment. High risk of bias for: blinding of participants and personnel.

b. Downgraded after the performance of a Post-Hoc Power Analysis.

c. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favour to the experimental group.

MORTALITY

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mortality	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
3	randomised trials	serious [a]	not serious	not serious	serious [b,c]	none	4/323 (1.2%)	14/330 (4.2%)	**RR 0.37** (0.09 to 1.61)	**27 fewer per 1.000** (from 39 fewer to 26 more)	⨁⨁◯◯ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Miki 2008: unclear risk of bias for three domains (random sequence generation, allocation concealment, blinding of outcome assessment) and high risk of bias for one domain (blinding of participants and personnel). Vidan 2005: unclear risk of bias for four domains (random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, other bias).

b. Confidence intervals crossed the line of no difference with plausible effects in favour to the experimental group.

c. Downgraded after the performance of a Post-Hoc Power Analysis.

Appendice F. Lista degli studi inclusi.

Wu CH, Tu ST, Chang YF, Chan DC, Chien JT, Lin CH, Singh S, Dasari M, Chen JF, Tsai KS. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. Bone. 2018 Jun;111:92-100. doi: 10.1016/j.bone.2018.03.018. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29555309.

1. Laslett LL, Whitham JN, Gibb C, Gill TK, Pink JA, McNeil JD; on behalf of the Osteoporosis SA Refracture Prevention Pathway Steering Committee. Improving diagnosis and treatment of osteoporosis: evaluation of a clinical pathway for low trauma fractures. Arch Osteoporos. 2007 Dec;2(1-2):1–6. doi: 10.1007/s11657-007-0010-0. Epub 2007 Mar 29. PMCID: PMC3644199.
2. Davis JC, Guy P, Ashe MC, Liu-Ambrose T, Khan K. HipWatch: osteoporosis investigation and treatment after a hip fracture: a 6-month randomized controlled trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007 Aug;62(8):888-91. doi: 10.1093/gerona/62.8.888. PMID: 17702881.
3. Cranney A, Lam M, Ruhland L, Brison R, Godwin M, Harrison MM, Harrison MB, Anastassiades T, Grimshaw JM, Graham ID. A multifaceted intervention to improve treatment of osteoporosis in postmenopausal women with wrist fractures: a cluster randomized trial. Osteoporos Int. 2008 Dec;19(12):1733-40. doi: 10.1007/s00198-008-0669-0. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18629567.
4. Majumdar SR, Johnson JA, McAlister FA, Bellerose D, Russell AS, Hanley DA, Morrish DW, Maksymowych WP, Rowe BH. Multifaceted intervention to improve diagnosis and treatment of osteoporosis in patients with recent wrist fracture: a randomized controlled trial. CMAJ. 2008 Feb 26;178(5):569-75. doi: 10.1503/cmaj.070981. PMID: 18299546; PMCID: PMC2244663.
5. Morrish DW, Beaupre LA, Bell NR, Cinats JG, Hanley DA, Harley CH, Juby AG, Lier DA, Maksymowych WP, Majumdar SR. Facilitated bone mineral density testing versus hospital-basedcase management to improve osteoporosis treatment for hip fracture patients: additional results from a randomized trial. Arthritis Rheum. 2009 Feb 15;61(2):209-15. doi: 10.1002/art.24097. PMID: 19177538.
6. Yuksel N, Majumdar SR, Biggs C, Tsuyuki RT. Community pharmacist-initiated screening program for osteoporosis: randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2010 Mar;21(3):391-8. doi: 10.1007/s00198-009-0977-z. Epub 2009 Jun 5. PMID: 19499272.
7. Leslie WD, LaBine L, Klassen P, Dreilich D, Caetano PA. Closing the gap in postfracture care at the population level: a randomized controlled trial. CMAJ. 2012 Feb 21;184(3):290-6. doi: 10.1503/cmaj.111158. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22184366; PMCID: PMC3281153.
8. Roux S, Beaulieu M, Beaulieu MC, Cabana F, Boire G. Priming primary care physicians to treat osteoporosis after a fragility fracture: an integrated multidisciplinary approach. J Rheumatol. 2013 May;40(5):703-11. doi: 10.3899/jrheum.120908. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23504379.
9. Hawker G, Ridout R, Ricupero M, Jaglal S, Bogoch E. The impact of a simple fracture clinic intervention in improving the diagnosis and treatment of osteoporosis in fragility fracture patients. Osteoporos Int. 2003 Apr;14(2):171-8. doi: 10.1007/s00198-003-1377-4. Epub 2003 Mar 4. PMID: 12730739.
10. Majumdar SR, Rowe BH, Folk D, Johnson JA, Holroyd BH, Morrish DW, Maksymowych WP, Steiner IP, Harley CH, Wirzba BJ, Hanley DA, Blitz S, Russell AS. A controlled trial to increase detection and treatment of osteoporosis in older patients with a wrist fracture. Ann Intern Med. 2004 Sep 7;141(5):366-73. doi: 10.7326/0003-4819-141-5-200409070-00011. PMID: 15353428.
11. Jaglal SB, Hawker G, Bansod V, Salbach NM, Zwarenstein M, Carroll J, Brooks D, Cameron C, Bogoch E, Jaakkimainen L, Kreder H. A demonstration project of a multi-component educational intervention to improve integrated post-fracture osteoporosis care in five rural communities in Ontario, Canada. Osteoporos Int. 2009 Feb;20(2):265-74. doi: 10.1007/s00198-008-0654-7. Epub 2008 Jun 3. PMID: 18521649.
12. Beaton DE, Vidmar M, Pitzul KB, Sujic R, Rotondi NK, Bogoch ER, Sale JEM, Jain R, Weldon J. Addition of a fracture risk assessment to a coordinator's role improved treatment rates within 6

months of screening in a fragility fracture screening program. Osteoporos Int. 2017 Mar;28(3):863-869. doi: 10.1007/s00198-016-3794-1. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27770155.
13. Amphansap T, Stitkitti N, Dumrongwanich P. Evaluation of Police General Hospital's Fracture Liaison Service (PGH's FLS): The first study of a Fracture Liaison Service in Thailand. Osteoporos Sarcopenia. 2016 Dec;2(4):238-243. doi: 10.1016/j.afos.2016.09.002. Epub 2016 Oct 6. PMID: 30775492; PMCID: PMC6372739.
14. Queally JM, Kiernan C, Shaikh M, Rowan F, Bennett D. Initiation of osteoporosis assessment in the fracture clinic results in improved osteoporosis management: a randomised controlled trial. Osteoporos Int. 2013 Mar;24(3):1089-94. doi: 10.1007/s00198-012-2238-9. Epub 2012 Dec 15. PMID: 23242431.
15. Brankin E, Mitchell C, Munro R; Lanarkshire Osteoporosis Service. Closing the osteoporosis management gap in primary care: a secondary prevention of fracture programme. Curr Med Res Opin. 2005 Apr;21(4):475-82. doi: 10.1185/030079905X38150. PMID: 15899094.
16. Murray AW, McQuillan C, Kennon B, Gallacher SJ. Osteoporosis risk assessment and treatment intervention after hip or shoulder fracture. A comparison of two centres in the United Kingdom. Injury. 2005 Sep;36(9):1080-4. doi: 10.1016/j.injury.2005.03.012. PMID: 16051239.
17. Wallace I, Callachand F, Elliott J, Gardiner P. An evaluation of an enhanced fracture liaison service as the optimal model for secondary prevention of osteoporosis. JRSM Short Rep. 2011 Feb 10;2(2):8. doi: 10.1258/shorts.2010.010063. PMID: 21369526; PMCID: PMC3046558.
18. Ruggiero C, Zampi E, Rinonapoli G, Baroni M, Serra R, Zengarini E, Baglioni G, Duranti G, Ercolani S, Conti F, Caraffa A, Mecocci P, Brandi ML. Fracture prevention service to bridge the osteoporosis care gap. Clin Interv Aging. 2015 Jun 25;10:1035-42. doi: 10.2147/CIA.S76695. PMID: 26150707; PMCID: PMC4485792.
19. Miki RA, Oetgen ME, Kirk J, Insogna KL, Lindskog DM. Orthopaedic management improves the rate of early osteoporosis treatment after hip fracture. A randomized clinical trial. J Bone Joint Surg Am. 2008 Nov;90(11):2346-53. doi: 10.2106/JBJS.G.01246. PMID: 18978403.
20. Kamel HK, Hussain MS, Tariq S, Perry HM, Morley JE. Failure to diagnose and treat osteoporosis in elderly patients hospitalized with hip fracture. Am J Med. 2000 Sep;109(4):326-8. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00457-5. PMID: 10996585.
21. Harrington JT, Barash HL, Day S, Lease J. Redesigning the care of fragility fracture patients to improve osteoporosis management: a health care improvement project. Arthritis Rheum. 2005 Apr 15;53(2):198-204. doi: 10.1002/art.21072. PMID: 15818644.
22. Johnson SL, Petkov VI, Williams MI, Via PS, Adler RA. Improving osteoporosis management in patients with fractures. Osteoporos Int. 2005 Sep;16(9):1079-85. doi: 10.1007/s00198-004-1814-z. Epub 2004 Dec 7. PMID: 15586267.
23. Streeten EA, Mohamed A, Gandhi A, Orwig D, Sack P, Sterling R, Pellegrini VD Jr. The inpatient consultation approach to osteoporosis treatment in patients with a fracture. Is automatic consultation needed? J Bone Joint Surg Am. 2006 Sep;88(9):1968-74. doi: 10.2106/JBJS.E.01072. PMID: 16951113.
24. Tosi LL, Gliklich R, Kannan K, Koval KJ. The American Orthopaedic Association's "own the bone" initiative to prevent secondary fractures. J Bone Joint Surg Am. 2008 Jan;90(1):163-73. doi: 10.2106/JBJS.G.00682. PMID: 18171971.
25. Roy A, Heckman MG, O'Connor MI. Optimizing screening for osteoporosis in patients with fragility hip fracture. Clin Orthop Relat Res. 2011 Jul;469(7):1925-30. doi: 10.1007/s11999-011-1839-5. PMID: 21387105; PMCID: PMC3111791.
26. Heilmann RM, Friesleben CR, Billups SJ. Impact of a pharmacist-directed intervention in postmenopausal women after fracture. Am J Health Syst Pharm. 2012 Mar 15;69(6):504-9. doi: 10.2146/ajhp110309. PMID: 22382482.
27. Hofflich HL, Oh DK, Choe CH, Clay B, Tibble C, Kulasa KM, Shah PK, Fink E, Girard PJ, Schwartz AK, Maynard GA. Using a triggered endocrinology service consultation to improve the evaluation, management, and follow-up of osteoporosis in hip-fracture patients. Jt Comm J Qual

Patient Saf. 2014 May;40(5):228-34. doi: 10.1016/s1553-7250(14)40030-8. PMID: 24919254.
28. Cosman F, Nicpon K, Nieves JW. Results of a fracture liaison service on hip fracture patients in an open healthcare system. Aging Clin Exp Res. 2017 Apr;29(2):331-334. doi: 10.1007/s40520-016-0545-2. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26899962.
29. Jones G, Warr S, Francis E, Greenaway T. The effect of a fracture protocol on hospital prescriptions after minimal trauma fractured neck of the femur: a retrospective audit. Osteoporos Int. 2005 Oct;16(10):1277-80. doi: 10.1007/s00198-005-1960-y. Epub 2005 Aug 24. PMID: 16133648.
30. Fisher AA, Davis MW, Rubenach SE, Sivakumaran S, Smith PN, Budge MM. Outcomes for older patients with hip fractures: the impact of orthopedic and geriatric medicine cocare. J Orthop Trauma. 2006 Mar;20(3):172-8; discussion 179-80. doi: 10.1097/01.bot.0000202220.88855.16. PMID: 16648698.
31. Lih A, Nandapalan H, Kim M, Yap C, Lee P, Ganda K, Seibel MJ. Targeted intervention reduces refracture rates in patients with incident non-vertebral osteoporotic fractures: a 4-year prospective controlled study. Osteoporos Int. 2011 Mar;22(3):849-58. doi: 10.1007/s00198-010-1477-x. Epub 2010 Nov 24. PMID: 21107534.
32. Van der Kallen J, Giles M, Cooper K, Gill K, Parker V, Tembo A, Major G, Ross L, Carter J. A fracture prevention service reduces further fractures two years after incident minimal trauma fracture. Int J Rheum Dis. 2014 Feb;17(2):195-203. doi: 10.1111/1756-185X.12101. Epub 2013 May 28. PMID: 24576275.
33. Astrand J, Nilsson J, Thorngren KG. Screening for osteoporosis reduced new fracture incidence by almost half: a 6-year follow-up of 592 fracture patients from an osteoporosis screening program. Acta Orthop. 2012 Dec;83(6):661-5. doi: 10.3109/17453674.2012.747922. Epub 2012 Nov 11. PMID: 23140108; PMCID: PMC3555451.
34. Rolnick SJ, Kopher R, Jackson J, Fischer LR, Compo R. What is the impact of osteoporosis education and bone mineral density testing for postmenopausal women in a managed care setting? Menopause. 2001 Summer;8(2):141-8. doi: 10.1097/00042192-200103000-00010. PMID: 11256875.
35. Jachna CM, Whittle J, Lukert B, Graves L, Bhargava T. Effect of hospitalist consultation on treatment of osteoporosis in hip fracture patients. Osteoporos Int. 2003 Aug;14(8):665-71. doi: 10.1007/s00198-003-1413-4. Epub 2003 Jul 18. PMID: 12879218.
36. 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. 2014 Apr;25(4):1345-55. doi: 10.1007/s00198-013-2610-4. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24445732.
37. Nakayama A, Major G, Holliday E, Attia J, Bogduk N. Evidence of effectiveness of a fracture liaison service to reduce the re-fracture rate. Osteoporos Int. 2016 Mar;27(3):873-879. doi: 10.1007/s00198-015-3443-0. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26650377; PMCID: PMC4767862.
38. Goltz L, Degenhardt G, Maywald U, Kirch W, Schindler C. Evaluation of a program of integrated care to reduce recurrent osteoporotic fractures. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Mar;22(3):263-70. doi: 10.1002/pds.3399. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23296590.
39. Huntjens KM, van Geel TC, Geusens PP, Winkens B, Willems P, van den Bergh J, Brink PR, van Helden S. Impact of guideline implementation by a fracture nurse on subsequent fractures and mortality in patients presenting with non-vertebral fractures. Injury. 2011 Sep;42 Suppl 4:S39-43. doi: 10.1016/S0020-1383(11)70011-0. PMID: 21939802.
40. Huntjens KM, van Geel TA, van den Bergh JP, van Helden S, Willems P, Winkens B, Eisman JA, Geusens PP, Brink PR. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. J Bone Joint Surg Am. 2014 Feb 19;96(4):e29. doi: 10.2106/JBJS.L.00223. PMID: 24553898.
41. Henderson CY, Shanahan E, Butler A, Lenehan B, O'Connor M, Lyons D, Ryan JP. Dedicated orthogeriatric service reduces hip fracture mortality. Ir J Med Sci. 2017 Feb;186(1):179-184. doi:

10.1007/s11845-016-1453-3. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27059996.
42. Vidán M, Serra JA, Moreno C, Riquelme G, Ortiz J. Efficacy of a comprehensive geriatric intervention in older patients hospitalized for hip fracture: a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2005 Sep;53(9):1476-82. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53466.x. PMID: 16137275.
43. Axelsson KF, Jacobsson R, Lund D, Lorentzon M. Effectiveness of a minimal resource fracture liaison service. Osteoporos Int. 2016 Nov;27(11):3165-3175. doi: 10.1007/s00198-016-3643-2. Epub 2016 May 26. PMID: 27230521; PMCID: PMC5059408.

Ganda K, Puech M, Chen JS, Speerin R, Bleasel J, Center JR, Eisman JA, March L, Seibel MJ. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2013 Feb;24(2):393-406. doi: 10.1007/s00198-012-2090-y. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22829395.

44. Majumdar SR, Johnson JA, Bellerose D, McAlister FA, Russell AS, Hanley DA, Garg S, Lier DA, Maksymowych WP, Morrish DW, Rowe BH (2011) Nurse case-manager vs multifaceted intervention to improve quality of osteoporosis care after wrist fracture: randomized controlled pilot study. Osteoporos Int 22(1):223–230. doi:10.1007/s00198-010-1212-7

Bell K, Strand H, Inder WJ. Effect of a dedicated osteoporosis health professional on screening and treatment in outpatients presenting with acute low trauma non-hip fracture: a systematic review. Arch Osteoporos. 2014;9:167. doi: 10.1007/s11657-013-0167-7. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24452511.

45. van Helden S, Cauberg E, Geusens P, Winkes B, van der Weijden T, Brink P (2007) The fracture and osteoporosis outpatient clinic: an effective strategy for improving implementation of an osteoporosis guideline. J Eval Clin Pract 13:801–805

Chang Y-, Huang C-, Hwang J-, Kuo J-, Lin K-, Huang H-, Bagga S, Kumar A, Chen F-, Wu C-. Fracture liaison services for osteoporosis in the Asia-Pacific region: current unmet needs and systematic literature review. Osteoporos Int. 2018 Apr;29(4):779-792. doi: 10.1007/s00198-017-4347-y. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29285627.

46. Sidwell A,Wilkinson T, Hanger H (2004) Secondary prevention of fractures in older people: evaluation of a protocol for the investigation and treatment of osteoporosis. Intern Med J 34(3):129–132. https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2004.00554.x

Wu CH, Chen CH, Chen PH, Yang JJ, Chang PC, Huang TC, Bagga S, Sharma Y, Lin RM, Chan DC. Identifying characteristics of an effective fracture liaison service: systematic literature review. Osteoporos Int. 2018 May;29(5):1023-1047. doi: 10.1007/s00198-017-4370-z. Epub 2018 Mar 10. PMID: 29525971.

47. Merle BCR, Vignot E, Thomas T, Haesebaert J, Schott A-M(2017) Post-fracture care: do we need to educate patients rather than doctors? The PREVOST randomized controlled trial. Osteoporos Int 28(1549). https://doi.org/10.1007/s00198-017-3953-z

Dalla stringa di ricerca:

1. Lamb LC, Montgomery SC, Wong Won B, Harder S, Meter J, Feeney JM. A multidisciplinary approach to improve the quality of care for patients with fragility fractures. J Orthop. 2017;14(2):247-251. Published 2017 Mar 20. doi:10.1016/j.jor.2017.03.004
2. Brañas F, Ruiz-Pinto A, Fernández E, Del Cerro A, de Dios R, Fuentetaja L, Cebrián L, Larrainzar-Garijo R. Beyond orthogeriatric co-management model: benefits of implementing a process management system for hip fracture. Arch Osteoporos. 2018 Jul 25;13(1):81. doi: 10.1007/s11657-018-0497-6. PMID: 30046907.
3. Singh S, Whitehurst DG, Funnell L, Scott V, MacDonald V, Leung PM, Friesen K, Feldman F. Breaking the cycle of recurrent fracture: implementing the first fracture liaison service (FLS) in British Columbia, Canada. Arch Osteoporos. 2019 Nov 27;14(1):116. doi: 10.1007/s11657-019-0662-6. PMID: 31776684.
4. Sofie S, Yves P, Barbara V, Margareta L, Raf VH, Bruno V, Marc H, Veerle G. Building for better bones: evaluation of a clinical pathway in the secondary prevention of osteoporotic fractures. Eur J Hosp Pharm. 2018 Jul;25(4):210-213. doi: 10.1136/ejhpharm-2016-000906. Epub 2016 Sep 6. PMID: 31157022; PMCID: PMC6452386.
5. Coventry LS, Nguyen A, Karahalios A, Roshan-Zamir S, Tran P. Comparison of 3 Different Perioperative Care Models for Patients With Hip Fractures Within 1 Health Service. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2017 Jun;8(2):87-93. doi: 10.1177/2151458517692651. Epub 2017 Jan 1. PMID: 28540113; PMCID: PMC5431410.
6. Majumdar SR, McAlister FA, Johnson JA, Rowe BH, Bellerose D, Hassan I, Lier DA, Li S, Maksymowych WP, Menon M, Russell AS, Wirzba B, Beaupre LA. Comparing Strategies Targeting Osteoporosis to Prevent Fractures After an Upper Extremity Fracture (C-STOP Trial): A Randomized Controlled Trial. J Bone Miner Res. 2018 Dec;33(12):2114-2121. doi: 10.1002/jbmr.3557. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30040140.
7. Wasfie T, Jackson A, Brock C, Galovska S, McCullough JR, Burgess JA. Does a fracture liaison service program minimize recurrent fragility fractures in the elderly with osteoporotic vertebral compression fractures? Am J Surg. 2019 Mar;217(3):557-560. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.09.027. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30274804.
8. Bachour F, Rizkallah M, Sebaaly A, Barakat A, Razzouk H, El Hage R, Nasr R, El Khoury M, Maalouf G. Fracture liaison service: report on the first successful experience from the Middle East. Arch Osteoporos. 2017 Sep 19;12(1):79. doi: 10.1007/s11657-017-0372-x. PMID: 28929307.
9. Anighoro K, Bridges C, Graf A, Nielsen A, Court T, McKeon J, Schwab JM. From ER to OR: Results After Implementation of Multidisciplinary Pathway for Fragility Hip Fractures at a Level I Trauma Center. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2020 May 22;11:2151459320927383. doi: 10.1177/2151459320927383. PMID: 32547814; PMCID: PMC7249548.
10. Anderson ME, Mcdevitt K, Cumbler E, Bennett H, Robison Z, Gomez B, Stoneback JW. Geriatric Hip Fracture Care: Fixing a Fragmented System. Perm J. 2017;21:16-104. doi: 10.7812/TPP/16-104. PMID: 28488991; PMCID: PMC5424597.
11. Aubry-Rozier B, Stoll D, Gonzalez Rodriguez E, Hans D, Prudent V, Seuret A, Farron A, Lamy O. Impact of a fracture liaison service on patient management after an osteoporotic fracture: the CHUV FLS. Swiss Med Wkly. 2018 Jan 4;148:w14579. doi: 10.4414/smw.2018.14579. PMID: 29376552.
12. Soong C, Cram P, Chezar K, Tajammal F, Exconde K, Matelski J, Sinha SK, Abrams HB, Fan-Lun C, Fabbruzzo-Cota C, Backstein D, Bell CM. Impact of an Integrated Hip Fracture Inpatient Program on Length of Stay and Costs. J Orthop Trauma. 2016 Dec;30(12):647-652. doi: 10.1097/BOT.0000000000000691. Erratum in: J Orthop Trauma. 2017 Mar;31(3):e102. PMID: 27875490.
13. Beaupre LA, Moradi F, Khong H, Smith C, Evens L, Hanson HM, Juby AG, Kivi P, Majumdar SR; STOP-Fracture Team. Implementation of an in-patient hip fracture liaison services to improve initiation of osteoporosis medication use within 1-year of hip fracture: a population-based time series analysis using the RE-AIM framework. Arch Osteoporos. 2020 Jun 2;15(1):83. doi: 10.1007/s11657-020-00751-2. PMID: 32488730.
14. Inderjeeth CA, Raymond WD, Briggs AM, Geelhoed E, Oldham D, Mountain D. Implementation of the Western Australian Osteoporosis Model of Care: a fracture liaison service utilising emergency department information systems to identify patients with fragility fracture to improve current practice and reduce re-fracture rates: a 12-month analysis. Osteoporos Int. 2018 Aug;29(8):1759-1770. doi: 10.1007/s00198-018-4526-5. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29704027.
15. Greenspan SL, Singer A, Vujevich K, Marchand B, Thompson DA, Hsu YJ, Vaidya D, Stern LS, Zeldow D, Lee DB, Karp S, Recker R. Implementing a fracture liaison service open model of care utilizing a cloud-based tool. Osteoporos Int. 2018 Apr;29(4):953-960. doi: 10.1007/s00198-017-4371-y. Epub 2018 Feb 10. PMID: 29429033; PMCID: PMC6481927.
16. Beaton DE, Mamdani M, Zheng H, Jaglal S, Cadarette SM, Bogoch ER, Sale JEM, Sujic R, Jain R; Ontario Osteoporosis Strategy Fracture Clinic Screening Program Evaluation Team. Improvements in osteoporosis testing and care are found following the wide scale implementation of the Ontario Fracture Clinic Screening Program: An

interrupted time series analysis. Medicine (Baltimore). 2017b Dec;96(48):e9012. doi: 10.1097/MD.0000000000009012. PMID: 29310418; PMCID: PMC5728819.
17. Chan T, de Lusignan S, Cooper A, Elliott M. Improving Osteoporosis Management in Primary Care: An Audit of the Impact of a Community Based Fracture Liaison Nurse. PLoS One. 2015 Aug 27;10(8):e0132146. doi: 10.1371/journal.pone.0132146. PMID: 26313924; PMCID: PMC4552550.
18. Schuijt HJ, Kusen J, van Hernen JJ, van der Vet P, Geraghty O, Smeeing DPJ, van der Velde D. Orthogeriatric Trauma Unit Improves Patient Outcomes in Geriatric Hip Fracture Patients. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2020 Aug 14;11:2151459320949476. doi: 10.1177/2151459320949476. PMID: 32864179; PMCID: PMC7430081.
19. Rotman-Pikielny P, Frankel M, Lebanon OT, Yaacobi E, Tamar M, Netzer D, Nabriski D, Nyska M, Brin YS. Orthopedic-Metabolic Collaborative Management for Osteoporotic Hip Fracture. Endocr Pract. 2018 Aug;24(8):718-725. doi: 10.4158/EP-2018-0082. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30084682.
20. Naranjo A, Fernández-Conde S, Ojeda S, Torres-Hernández L, Hernández-Carballo C, Bernardos I, Rodríguez S, Laynez P. Preventing future fractures: effectiveness of an orthogeriatric fracture liaison service compared to an outpatient fracture liaison service and the standard management in patients with hip fracture. Arch Osteoporos. 2017 Dec 11;12(1):112. doi: 10.1007/s11657-017-0373-9. PMID: 29230540.
21. Davidson E, Seal A, Doyle Z, Fielding K, McGirr J. Prevention of osteoporotic refractures in regional Australia. Aust J Rural Health. 2017 Dec;25(6):362-368. doi: 10.1111/ajr.12355. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28618161.
22. Svenøy S, Watne LO, Hestnes I, Westberg M, Madsen JE, Frihagen F. Results after introduction of a hip fracture care pathway: comparison with usual care. Acta Orthop. 2020 Apr;91(2):139-145. doi: 10.1080/17453674.2019.1710804. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31928088; PMCID: PMC7144204.
23. Vaculík J, Stepan JJ, Dungl P, Majerníček M, Čelko A, Džupa V. Secondary fracture prevention in hip fracture patients requires cooperation from general practitioners. Arch Osteoporos. 2017 May 18;12(1):49. doi: 10.1007/s11657-017-0346-z. PMID: 28812252.
24. Sietsema DL, Araujo AB, Wang L, Boytsov NN, Pandya SA, Haynes VS, Faries DE, Taylor KA, Baser O, Jones CB. The Effectiveness of a Private Orthopaedic Practice-Based Osteoporosis Management Service to Reduce the Risk of Subsequent Fractures. J Bone Joint Surg Am. 2018 Nov 7;100(21):1819-1828. doi: 10.2106/JBJS.17.01388. PMID: 30399076.
25. Amphansap, Tanawat, Nitirat Stitkitti, and Alisara Arirachakaran. "The effectiveness of Police General Hospital's fracture liaison service (PGH's FLS) implementation after 5 years: A prospective cohort study." Osteoporosis and Sarcopenia 6.4 (2020): 199-204.
26. Shigemoto K, Sawaguchi T, Goshima K, Iwai S, Nakanishi A, Ueoka K. The effect of a multidisciplinary approach on geriatric hip fractures in Japan. J Orthop Sci. 2019 Mar;24(2):280-285. doi: 10.1016/j.jos.2018.09.012. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30301587.
27. Abrahamsen, Charlotte, et al. "The impact of an orthogeriatric intervention in patients with fragility fractures: a cohort study." BMC geriatrics 19.1 (2019): 1-11.
28. Baroni M, Serra R, Boccardi V, Ercolani S, Zengarini E, Casucci P, Valecchi R, Rinonapoli G, Caraffa A, Mecocci P, Ruggiero C. The orthogeriatric comanagement improves clinical outcomes of hip fracture in older adults. Osteoporos Int. 2019 Apr;30(4):907-916. doi: 10.1007/s00198-019-04858-2. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30715561.
29. Sanli I, van Helden SH, Ten Broeke RHM, Geusens P, Van den Bergh JPW, Brink PRG, Poeze M. The role of the Fracture Liaison Service (FLS) in subsequent fracture prevention in the extreme elderly. Aging Clin Exp Res. 2019 Aug;31(8):1105-1111. doi: 10.1007/s40520-018-1054-2. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311093.
30. Hawley S, Javaid MK, Prieto-Alhambra D, Lippett J, Sheard S, Arden NK, Cooper C, Judge A; REFReSH study group. Clinical effectiveness of orthogeriatric and fracture liaison service models of care for hip fracture patients: population-based longitudinal study. Age Ageing. 2016 Mar;45(2):236-42. doi: 10.1093/ageing/afv204. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802076; PMCID: PMC4776625.

Evidence to Decision Framework

CLINICAL QUESTION 6: E' SEMPRE OPPORTUNO ATTIVARE MODELLI DI CLINICAL GOVERNANCE?

POPOLAZIONE:	Pazienti con frattura non derivante da un trauma efficiente
INTERVENTO:	"Nurse-led clinics", "Structured service delivery models", "Fracture Liaison Service"
CONFRONTO:	Cure standard
ESITI PRINCIPALI:	**Critici:** - Esame della BMD; - Inizio del trattamento anti-osteoporotico; - Aderenza al trattamento anti-osteoporotico; - Rischio di rifrattura; - Mortalità **Importanti:** - Qualità della vita.
SETTING:	Qualsiasi
PROSPETTIVA:	Popolazione, SSN: • organizzazione ed erogazione dei servizi per la gestione dei pazienti con frattura da fragilità.
CONFLITTI DI INTERESSE	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Membri del panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno (La Prof.ssa Brandi è tra gli autori dell'articolo n. 18). Membri assenti: Nessuno

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	Di recente, la Fragility Fracture Network (FFN) (Dreinhofer, 2018) ha affermato che una collaborazione multidisciplinare e multiprofessionale potrebbe essere il giusto passo per garantire un corretto approccio clinico alle fratture da fragilità (Lim, 2019; Caffetti, 2020). Di fatto, migliorando l'efficienza organizzativa grazie a protocolli condivisi, il paziente ricoverato per una frattura da fragilità potrà essere inserito in un percorso in grado di garantirne il corretto inquadramento clinico al momento della dimissione (Ministero della Salute, 2010). Per questo, è fondamentale mettere in atto interventi i) di prevenzione circa l'insorgenza di ulteriori fratture da fragilità o il rischio di recidive, ii) assistenziali, per garantire la continuità delle cure mediante l'elaborazione di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi. Occorre dunque realizzare una rete di integrazione fra territorio e ospedale e favorire le iniziative di formazione e aggiornamento di medici e personale sanitario, in quanto lo specialista e il medico di medicina generale (MMG) ricoprono un ruolo di riferimento sia per il processo di deospedalizzazione che per l'individuazione di misure che possano prevenire o ritardare la disabilità o la mancata autosufficienza. Inoltre, si rende necessaria una riorganizzazione del sistema in cui il paziente venga posto al centro, e in cui il percorso assistenziale sia basato sul lavoro interdisciplinare d'equipe (pur appartenenti a unità operative diverse o a diversi livelli gestionali), adibito alla valutazione dei risultati clinici e organizzativi, nonché al monitoraggio dei costi. Le Fracture Liaison Services sono considerate il modello di cura più efficace per la prevenzione delle fratture ricorrenti essendo ritenute un modello ottimale di assistenza (McLellan, 2003; Eisman, 2012; Akesson, 2013; Lems et al; 2017), grazie a strategie coordinate e intensive (Ganda, 2013) che garantiscono l'aderenza al trattamento (Luc, 2018; Swart, 2018). Per l'avvio di un programma FLS, è necessario il supporto dei medici, specialmente dei chirurghi ortopedici (Miller, 2015), dato che sono i primi professionisti a trattare la frattura da fragilità (Tarantino, 2017), un coordinatore FLS e un infermiere-manager (Noordin, 2018).	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 10781 articoli. Sono state selezionate 35 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, di cui 30 studi primari e 5 revisioni sistematiche da cui sono stati estratti ulteriori 47 studi (di cui uno studio già considerato dalla LG SIGN). **CRITICI** **4. Test della DXA** La possibilità di essere sottoposto al test della DXA è stato valutato da 43 studi di cui 12 RCT. La Figura 2 mostra un chiaro aumento del test della DXA nei soggetti coinvolti in modelli di *clinical governance*, rispetto ai pazienti seguiti con cure standard.	

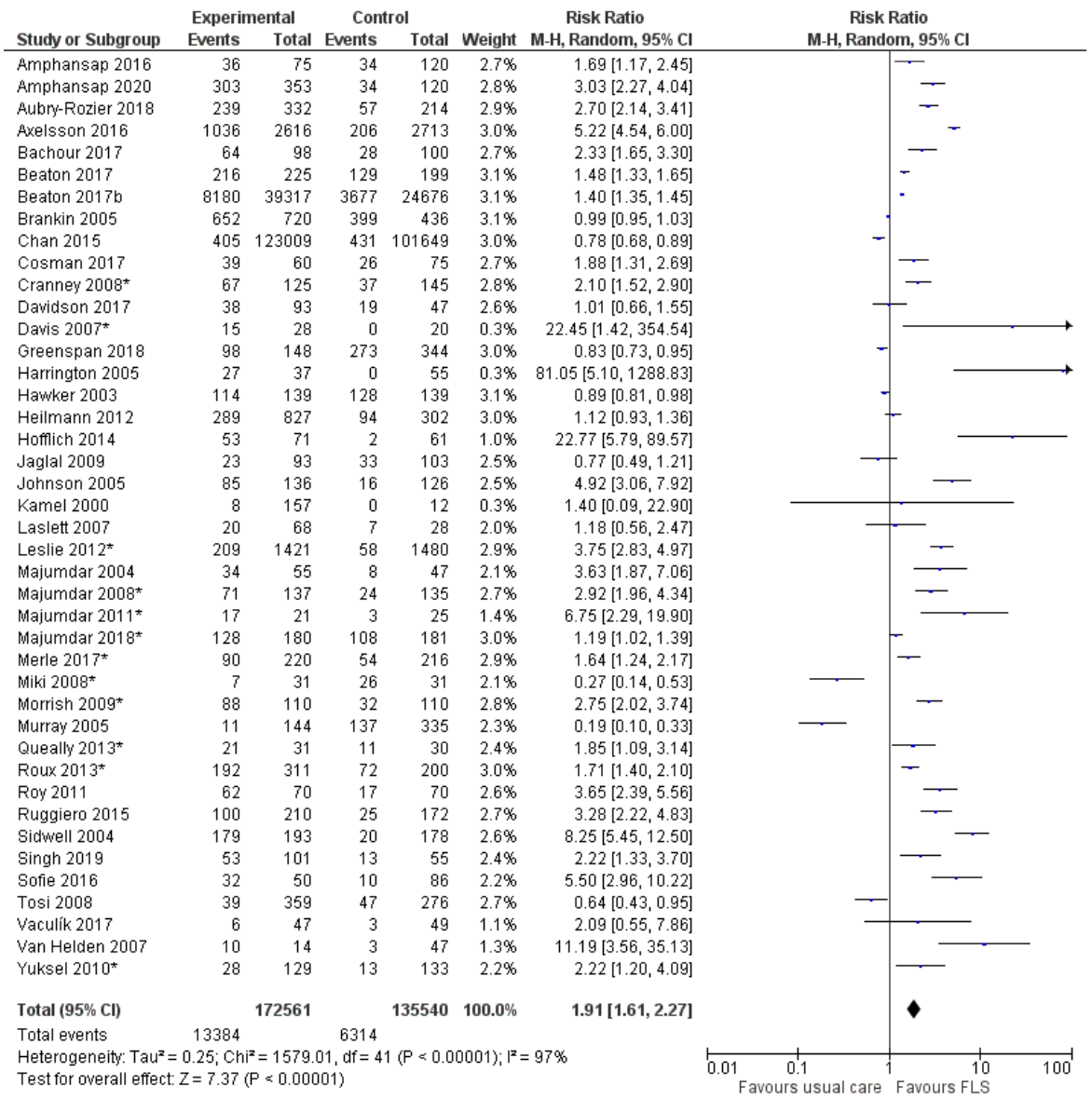


Figura 2. Test della DXA valutato tra soggetti seguiti in modelli di *clinical governance* rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

Includendo nell'analisi i soli studi controllati e randomizzati, si ottengono gli stessi risultati, come mostrato in **Figura 3**.

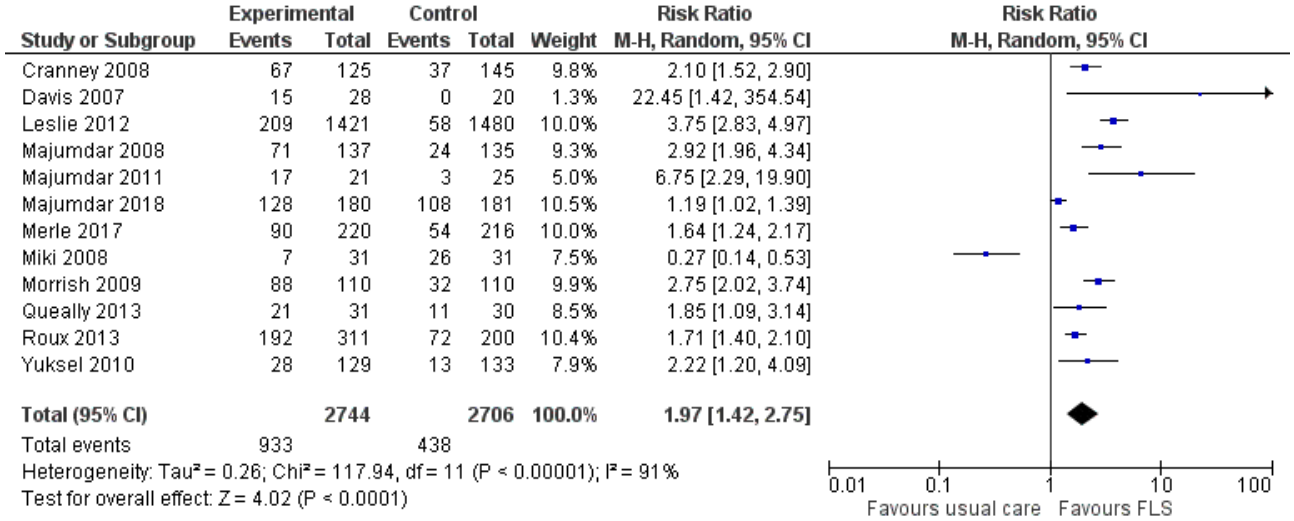


Figura 3. Test della DXA valutato tra soggetti seguiti in modelli di *clinical governance* rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard negli RCT.

5. Inizio del trattamento anti-fratturativo

La possibilità di iniziare un trattamento anti-fratturativo è stato valutato da 43 studi di cui 13 RCT. La **Figura 4** mostra un chiaro aumento in termini di inizio del trattamento anti-fratturativo nei soggetti coinvolti in modelli di clinical governance, rispetto ai pazienti seguiti con cure standard.

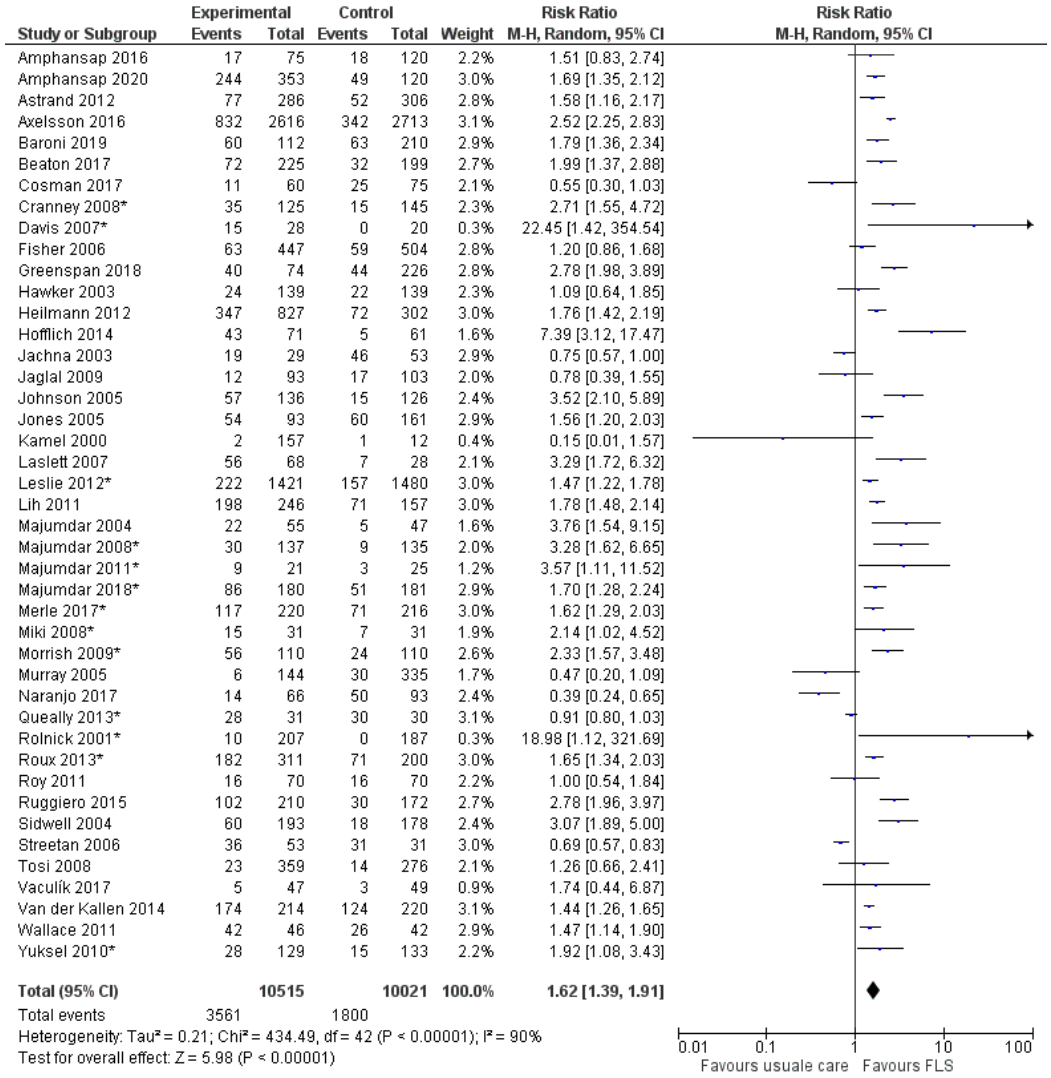


Figura 4. Inizio del trattamento anti-fratturativo valutato tra soggetti seguiti in modelli di clinical governance rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

Includendo nell'analisi i soli studi controllati e randomizzati, si mostra come l'evidenza di maggiore somministrazione del trattamento nei pazienti seguiti da modelli di clinical governance, sia ancora più forte (**Figura 5**).

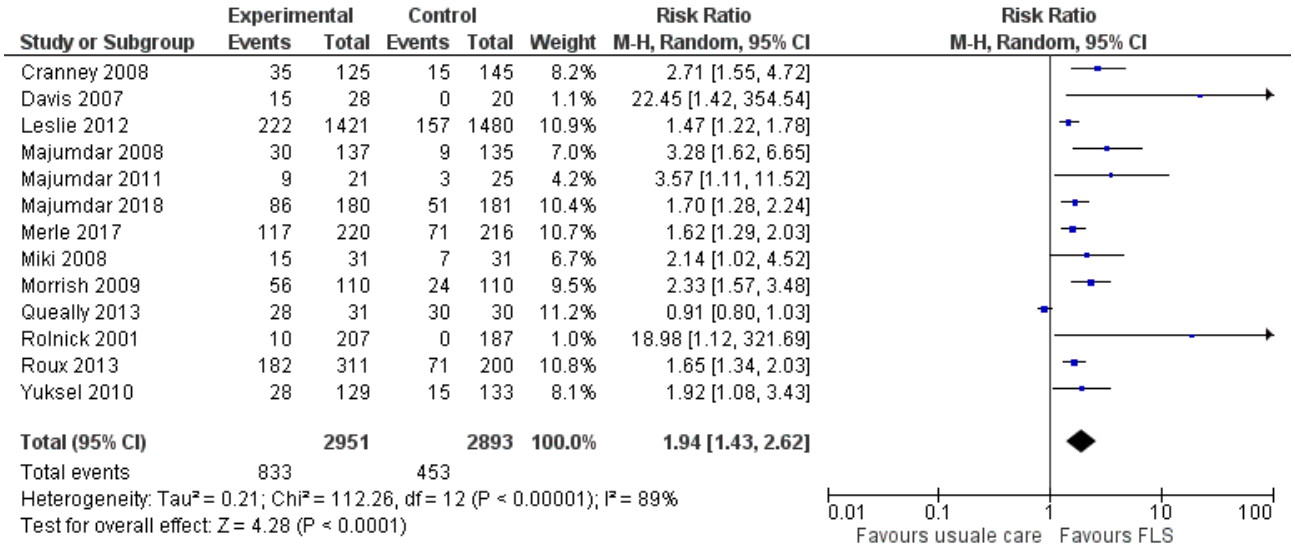


Figura 5. Inizio del trattamento anti-fratturativo valutato tra soggetti seguiti in modelli di *clinical governance* rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard in RCT.

6. Aderenza ai trattamenti anti-fratturativi

L'aderenza ai trattamenti anti-fratturativi è stata valutata da 10 studi di cui 2 RCT. La **Figura 6** mostra un chiaro aumento dell'aderenza ai farmaci anti-fratturativi nei soggetti coinvolti in modelli di *clinical governance*, rispetto ai pazienti seguiti con cure standard.

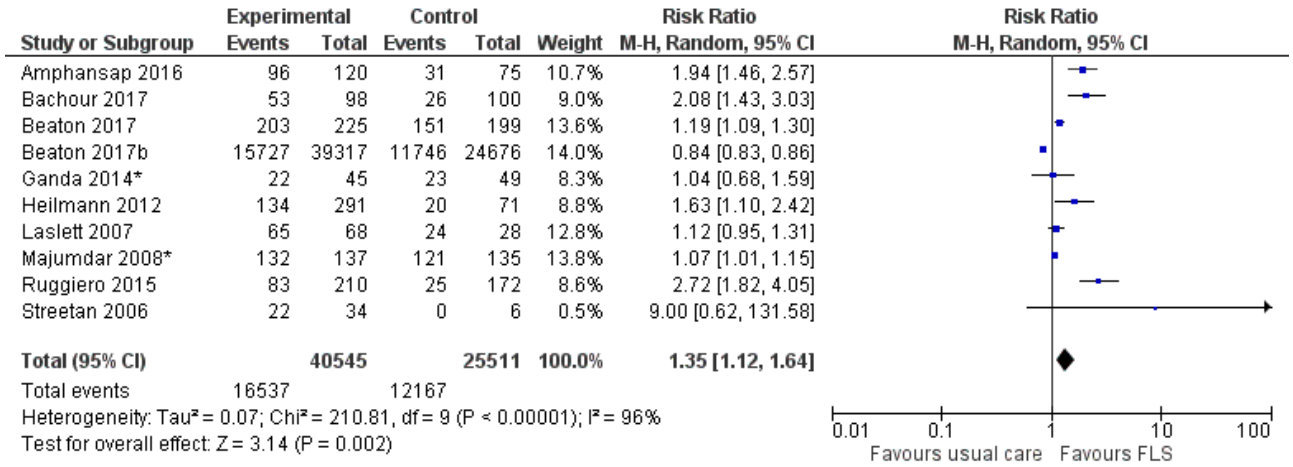


Figura 6. Aderenza ai trattamenti anti-fratturativi valutata tra soggetti seguiti in modelli di *clinical governance* rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

Includendo nell'analisi i soli studi controllati e randomizzati, si mostrano risultati simili: la minor evidenza potrebbe essere dovuta al limitato numero di studi controllati e randomizzati e alla ridotta grandezza campionaria (**Figura 7**).

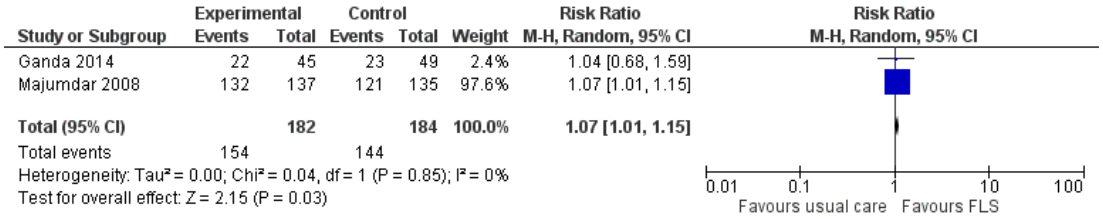


Figura 7. Aderenza ai trattamenti anti-fratturativi valutata tra soggetti seguiti in modelli di *clinical governance* rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

7. Rifrattura

Il rischio di rifrattura è stato valutato da 15 studi di cui 1 RCT. La **Figura 8** mostra una riduzione, significativa, del rischio di rifrattura nei soggetti coinvolti in modelli di *clinical governance*, rispetto ai pazienti seguiti con cure standard.

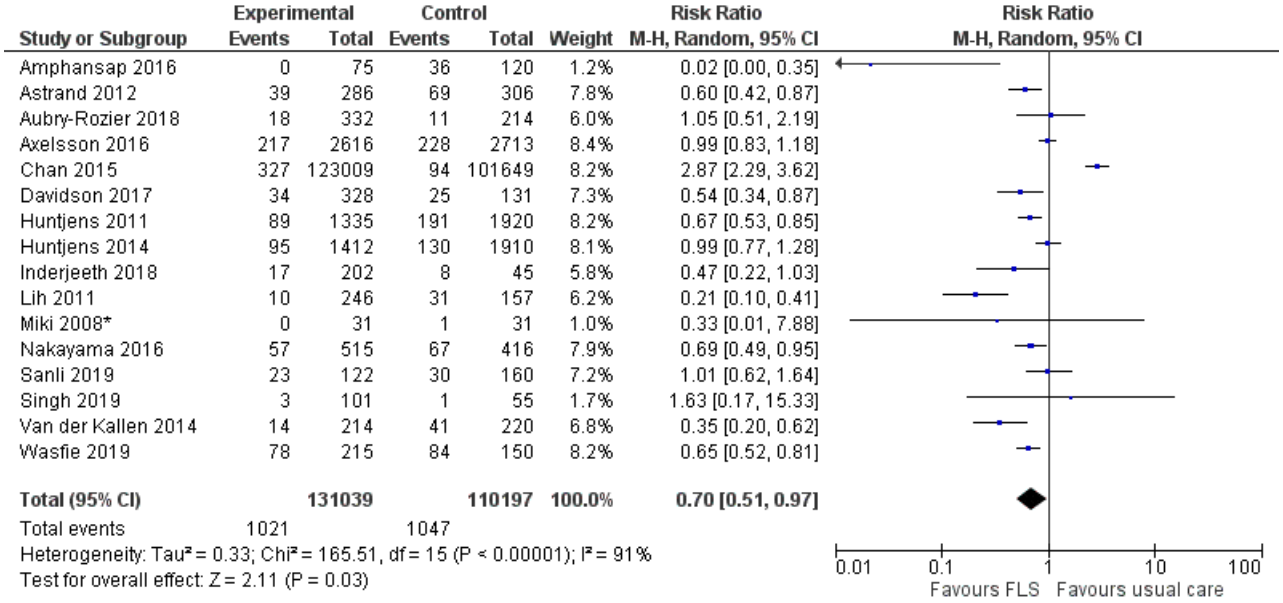


Figura 8. Rischio di rifrattura valutato tra soggetti seguiti in modelli di *clinical governance* rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

In particolare, dal solo studio controllato e randomizzato, non emerge una differenza significativa nei due gruppi rispetto alla rifrattura, tuttavia, tale risultato potrebbe essere spiegato dalla ridotta grandezza campionaria e dal basso numero di eventi verificati (**Figura 9**).

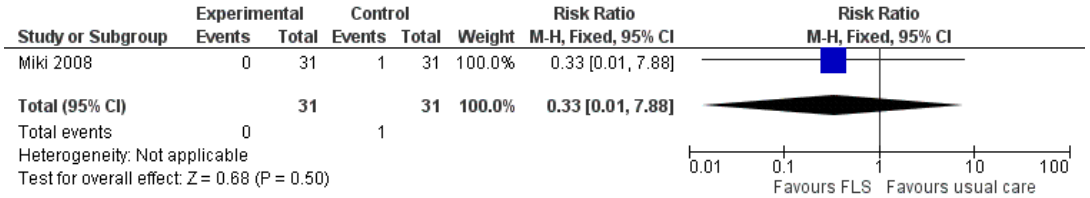


Figura 9. Rischio di rifrattura valutato tra soggetti seguiti in modelli di *clinical governance* rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

8. Mortalità

Il rischio di mortalità è stato valutato da 29 studi di cui 3 RCT. La **Figura 10** mostra una chiara riduzione del rischio di mortalità nei soggetti coinvolti in modelli di *clinical governance*, rispetto ai pazienti seguiti con cure standard.

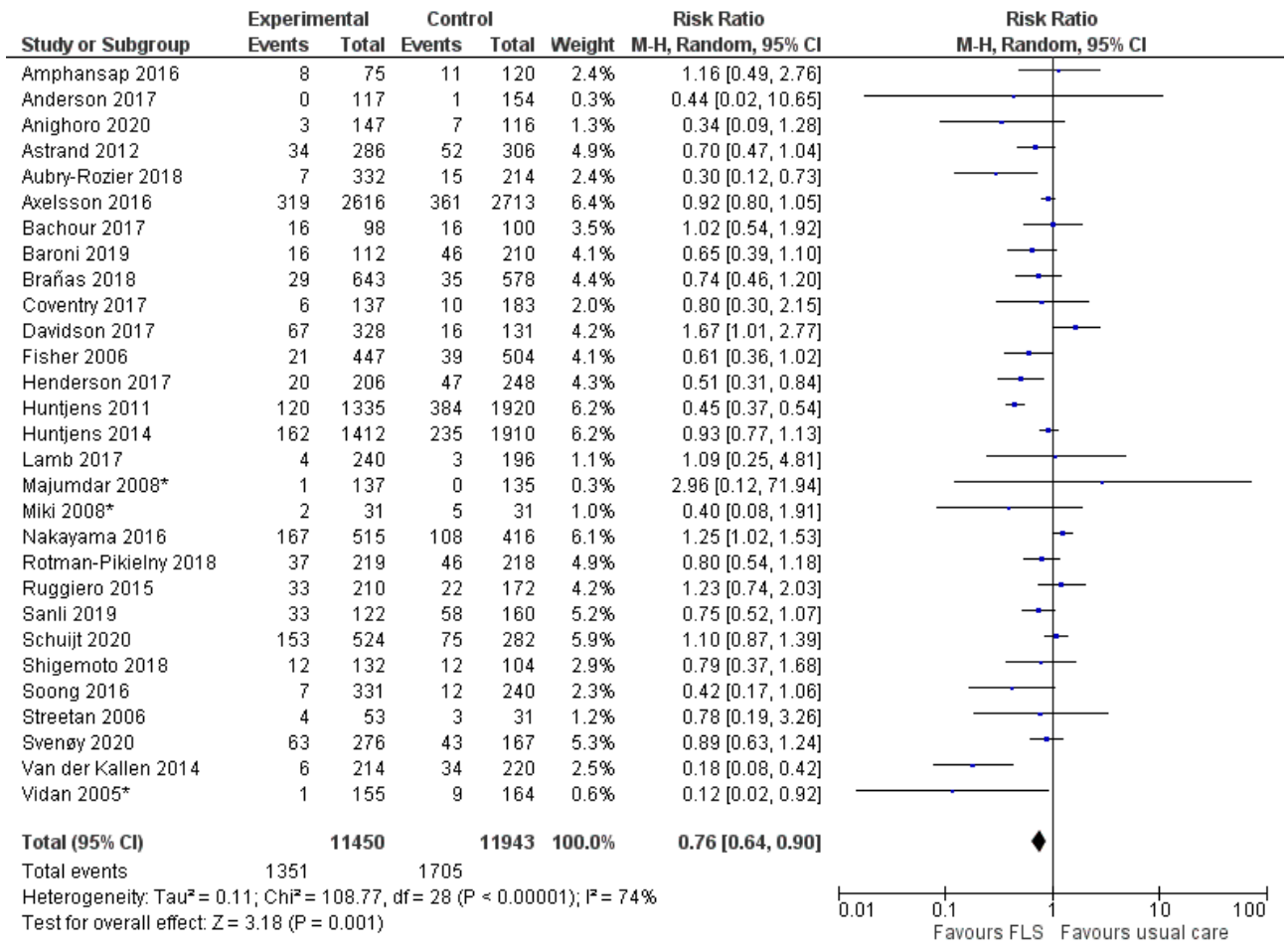
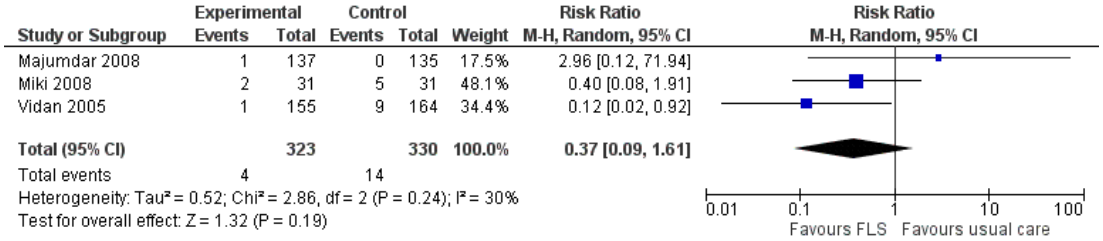


Figura 10. Rischio di mortalità valutato tra soggetti seguiti in modelli di *clinical governance* rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard.

	Includendo i soli studi controllati e randomizzati, non emerge una differenza significativa nel rischio di mortalità fra i due gruppi, probabilmente spiegato dal fatto che si siano verificati pochi eventi in entrambi i gruppi posti a confronto (**Figura 11**).  **Figura 11**. Rischio di mortalità valutato tra soggetti seguiti in modelli di *clinical governance* rispetto ai pazienti sottoposti a cure standard negli RCT.	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 10781 articoli. Sono state selezionate 35 pubblicazioni che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, di cui 30 studi primari e 5 revisioni sistematiche da cui sono stati estratti 47 studi ulteriori (di cui uno studio già considerato dalla LG SIGN). Tuttavia, non sono stati riscontrati effetti indesiderabili, in quanto tutti gli outcome considerati sono risultati a favore dell'intervento.	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata Alta ○ Nessuno studio incluso	In Appendice D è riportata la qualità delle revisioni sistematiche considerate per rispondere al quesito clinico di interesse è stata valutata tramite la metodologia AMSTAR-2 (https://www.gimbe.org/pagine/1241/it/amstar-2). Poiché tutte le revisioni sistematiche presentano almeno un limite nei domini considerati critici (evidenziati in grigio), si sono ottenute solo qualità Basse (laddove si è riscontrato un singolo limite) o Molto basse (nel caso in cui si sia riscontrato più di un limite nei domini critici). Nella stessa appendice sono state riportate anche i valori di qualità degli studi osservazioni e degli studi controllati e randomizzati derivanti dalla search strategy, per i quali non si sono stati evidenziati particolari problemi di bias. Considerando la qualità outcome-centrica suggerita dal metodo GRADE, considerando gli studi randomizzati e controllati (miglior evidenza scientifica disponibile) la qualità delle prove risulta: - Molto bassa: rifrattura - Bassa: test della BMD, somministrazione del trattamento e mortalità - Moderata: aderenza	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ● Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 193 articoli. Non sono stati individuate pubblicazioni eleggibili per il dominio d'interesse.	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so	Il bilancio degli effetti dipende da tutte le variabili che possono agire da modificatrici dell'effetto dell'intervento. Nell'ambito delle fratture da fragilità il bilancio è a favore degli interventi che favoriscono la continuità assistenziale, come evidenziato dalla ricerca in letteratura: non sono infatti stati riportati effetti indesiderabili.	

Risorse necessarie

Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 680 articoli relativi ai costi derivanti dall'implementazione dei modelli di *clinical governance*. Nessun record ha soddisfatto di requisiti di inclusione. Si riporta quanto mostrato nella relativa sezione della LG scozzese SIGN 14: "Costs of standardising assessment for secondary prevention of fractures for women and men over 50 in Scotland by means of providing access to a fracture liaison service were estimated in 2009 to be £913,000 recurring annually plus £140,000 non-recurring."	

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Le prove relative alle risorse necessarie sono contestualizzate in scenari diversi dal nostro, la qualità delle prove risente quindi di limitata trasferibilità (*indirectness*) e applicabilità al contesto italiano.	

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	È stata condotta una revisione sistematica su Medline, Embase e Cochrane CENTRAL che ha portato a individuare 680 records relativi alla costo-efficacia dell'implementazione dei modelli di *clinical governance*. Sono stati individuati 9 articoli (7 studi osservazionali e due revisioni sistematiche da cui è stato estrapolato un ulteriore studio osservazionale) per rispondere al quesito d'interesse. Una revisione sistematica (Chang 2018), ha investigato 5 studi (2 Australia, 2 Giappone, 1 Taiwan) in cui è stato valutato il rapporto costo-efficacia della FLS o del trattamento dell'osteoporosi. Sebbene gli studi riportino diversi periodi di osservazione, i risultati generalmente suggeriscono una riduzione dei tassi di rifrattura nei soggetti assegnati al modello FLS; inoltre, i costi iniziali relativi agli interventi FLS sono stati parzialmente compensati dalla diminuzione delle fratture successive e dei costi associati. Tuttavia, il rapporto costo-efficacia risulta essere influenzato dal rischio basale di rifrattura e uno studio giapponese, ha rilevato come il trattamento con alendronato non fosse stato ritenuto conveniente nei pazienti a basso rischio. **Table 6** Cost-effectiveness analyses of FLS in the Asia-Pacific region | Citation | Country/region, year[a] | Data source | Intervention | Outcomes reported with intervention (compared with no intervention) | | | | | | | | | | Re-fracture estimates | Costs | QALYs | ICER per QALY | Cost-effectiveness[b] | | [22] | Australia, 2012 | Simulation | FLS | N/A | AU$149 per patient per annum decrease | 0.089 increase | AU$17,291 | Yes (100%) | | [47] | Australia, 2015 | Real world | FLS | 16% reduction | AU$343 per patient per annum increase | 0.054 increase | AU$31,740 | Yes (98.2%) | | [13] | Japan, 2013 | Simulation | Alendronate | 28–34% reduction | $7977 per patient lifetime increase | 0.035 increase | $227,905 | Depends on baseline risk | | [35] | Japan, 2017 | Simulation | FLS | 33–43% reduction | $3396 per patient lifetime increase | 0.118 increase | $28,880 \| Yes \| \| [15] \| Taiwan, 2015 \| Claims database \| Bisphosphonates \| No difference ($p = 0.227$) \| Reduction ($p < 0.001$) | NR | NR | Yes (73.8%) | *FLS* fracture liaison service, *ICER* incremental cost-effectiveness ratio, *NR* not reported, *QALY* quality-adjusted life-years [a] Year of publication [b] Based on willingness to pay $50,000 per QALY gained	

Inoltre, una recente revisione sistematica (Wu 2018) ha identificato studi che riportano analisi economiche relative a FLS in cui sono stati reclutati pazienti osteoporotici di età ≥ 50 anni in Canada, Australia, USA, Regno Unito, Giappone, Taiwan e Svezia. L'implementazione della *clinical governance* si è rivelata essere conveniente rispetto alle cure standard o a nessun trattamento.

Table 1 Estimated cost-effectiveness and cost savings for fracture liaison services

Target population	Country	Cost-effectiveness (ICER/cost per QALY)	Cost savings
Any prior fragility or non-vertebral fractures	Australia	$ − 199 to $859 AUD [1] $31,749 AUD [2] $17,291 AUD [3]	
	Canada	$8368 to $76,428 CAD [4]	
	US	$41,000 to $81,900 USD [5]	
	UK		£21,000/lifetime/1000 patients
	Sweden	14,029 € [6]	
Prior hip fracture	Canada		$2576 CAD/lifetime/patient [7]
	US	$14,513–$112,877 USD [8]	$66,879 USD/lifetime/10,000 patients [8]
	UK	£19,955–£23,407 [9]	
	Japan	$28,880 USD [10] $3023–$7389* [11]	$30,849–$1,498,961*/lifetime [11]
Prior forearm/wrist fracture	Canada	$24,250–$27,583 CAD [12]	$26,800 CAD/lifetime/100 patients [13] $469 CAD/lifetime/patient [12]
Prior major fracture	Canada		$18,000–$22,000 CAD/lifetime/1000 patients [14]

CAD Canadian dollars, *ICER* incremental cost-effectiveness ratio, *QALY* quality-adjusted life years, *USD* US dollars

*Currency not specified

In particolare:

Canada: Lo studio condotto in una FLS canadese (Osteoporosis Exemplary Care Program a Toronto; Sander 2008) ha mostrato come un carico di 500 pazienti all'anno renderebbe conveniente l'assunzione di un coordinatore, con una riduzione prevista del numero di fratture del femore prossimale da 34 a 31 nel primo anno, ed un risparmio netto di $48.950 (dollari canadesi nei valori dell'anno 2004), soprattutto a seguito del primo anno e considerando costi aggiuntivi (come i costi di riabilitazione). Un ulteriore studio (Beaupre 2020) su una diversa FLS implementata sempre in Canada in cui è presente un co-intervento del personale infermieristico e medico, ha mostrato un costo incrementale di $54/paziente con un guadagno di 8 QALY/1000 pazienti, dovuto alle strategie di prevenzione secondaria ed alla riduzione della permanenza nelle case di cura. Il rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) di $6750/QALY guadagnato era tuttavia inferiore alla soglia di costo-efficacia $27.000 (Majumdar 2017). Infine, è stata valutata una FLS (Catch a Break), in cui sono stati reclutati pazienti con fratture non di femore prossimale, per cui è stato registrato un costo di $44 per paziente, che si è rivelato essere molto conveniente ($9200 per QALY guadagnato). I costi sono stati espressi in dollari canadesi del 2014 e a seguito dell'implementazione della *clinical governance* è stato osservato un aumento nei tassi di trattamento con bifosfonati dal 4,3 al 17,5% (p <0,001). Così, per ogni 10.000 pazienti arruolati, 400 pazienti in più verrebbero trattati con bifosfonati, permettendo di evitare 4 fratture di femore prossimale e 14 MOF, e di guadagnare 12 QALY. Rispetto alle cure standard, il rapporto costo-efficacia incrementale è stato stimato a $9200 per QALY, mostrando come il modello FLS fosse risultato conveniente nell'85% delle 10.000 simulazioni probabilistiche.

Regno Unito: nel 2011, il Glasgow Fracture Liaison Service ha dimostrato che sono state prevenute 18 fratture, comprese 11 fratture del femore prossimale, e sono stati salvati £21.000 per 1.000 pazienti gestiti dal Glasgow FLS rispetto alla " cura standard" (McLellan 2011). Nel 2009; il Dipartimento della Salute in Inghilterra ha pubblicato una valutazione economica a sostegno della propria politica (Department of Health, UK) relativa alla FLS. Questa valutazione ha concluso che durante un periodo di 5 anni, la gestione di una FLS porterebbe ad un risparmio di £ 56.000.

USA: il programma Kaiser Permanente Healthy Bones (Dell 2008; California) è stato oggetto di analisi attuariali per l'anno 2006, in cui è stata segnalata una riduzione del 37% del tasso di fratture del femore prossimale rispetto a quella prevista (2.510 fratture del femore prossimale previste e 1.575 osservate). Sulla base del costo del trattamento di una frattura del femore prossimale di circa US $33.000, è stato stimato che il programma ha portato ad un risparmio di più di US $30,8 milioni. Inoltre, rispetto al programma Geisinger (Newman 2003) per l'osteoporosi, sviluppato in

Pennsylvania, USA, basato sulla formazione degli operatori sanitari, sulla responsabilizzazione del paziente e sull'accesso al test della densità ossea, il modello predittivo dei costi ha stimato un risparmio di quasi 8 milioni di dollari dal punto di vista del piano sanitario tra il 1996 e il 2000. Infine, l'analisi dei costi sostenuti in una FLS istituita in US (Solomon 2014), ha mostrato una riduzione di 153 fratture (109 femore prossimale, 5 polso, 21 colonna vertebrale, 17 altro), 37,43 anni di vita guadagnati (QALY) ed un risparmio di $66.879 rispetto alla tipica cura post-frattura per ogni 10.000 pazienti post-fratturati.

Di seguito viene riportata una sintesi esaustiva delle evidenze riportate dalla revisione sistematica di Wu et al, 2018:

Author, year	Country	Population	Description of FLS intervention	Study type and comparator	Time horizon	Cost-effectiveness	
						QALE/QALY	Cost per QALY/ICER
Prior fractures: any fragility or non-vertebral fractures							
Inderjeeth 2016	Australia	Post-fracture patients age ≥ 50 years discharged from emergency department	Identify patients, review clinical profiles, manage care	Non-randomized, prospective and retrospective usual care controls	12 months		$859 (AUD) per QALY (retrospective controls) − $119 (AUD) per QALY (prospective controls)
Yates 2015	Australia	Patients age ≥ 50 years presenting at orthopedic clinics with low-trauma fractures not requiring admission	Nurse coordinator; bone health assessments; referral to endocrinologists for diagnosis and treatment	Non-randomized, usual care (orthopedic osteoporosis policy)	5 years	0.054 QALY gained per patient	ICER: $31,749 (AUD)
Cooper 2012	Australia	Patients who presented with non-vertebral osteoporotic fractures (mean age 66 years)	Clinic-based intervention with standardized evaluations and treatment as indicated	Non-randomized, usual care	10 years	0.089 QALY gained per patient	ICER: $17,291 (AUD) per QALY gained
Yong 2016	Canada	Patients age ≥ 50 years with fragility fracture and no osteoporosis treatment at screening	Coordinator-based program; patient education and referral to BMD testing and osteoporosis treatment BMD Fast Track program included ordering BMD	Non-randomized, usual care	Lifetime	0.004 QALY gained per patient (discounted 5% per year)	ICER: $19,132 CAD per QALY gained (discounted 5% per year) Sensitivity analysis ICER range: $8368 CAD–$76,428 CAD
Swart 2015	USA	Patients age ≥ 80 years hospitalized for osteoporotic hip fracture	Co-management of (1) all or (2) only high-risk patients by multidisciplinary team of orthopedic surgeons, internists, social workers, and specialized physical therapists in perioperative period	Non-randomized, usual care	Perioperative period	Universal co-management: QALY gain of 4.45; risk-stratified co-management QALY gain of 4.44	ICER: $41,000 (USD) per QALY for universal co-management and $81,900 (USD) per QALY for risk-stratified co-management. Co-management was cost-effective for hospitals treating 54 geriatric fracture patients annually, with cost savings achieved at annual volumes of ≥ 318 geriatric hip fracture patients

McLellan 2011	UK	Patients age ≥ 50 years with low-trauma fracture	Osteoporosis nurse specialist (ONS) identifies patients, explains osteoporosis risks, and invites patients to attend ONS fracture risk-assessment clinic. Where appropriate, treatment recommendation is made, endorsed by the lead consultant, and sent to the patient's general physician for initiation of treatment in primary care	Non-randomized, usual care	Lifetime	22 QALY and 3 LY gained	Estimated cost savings of £21,000 over the lifetimes of 1000 patients Budget impact: with implementation of 122 additional FLS centers, an estimated 31,000 fractures (representing a saving of £522 million) would be prevented over the lifetimes of the cohort of patients assessed in FLS each year
Jonsson 2016	Sweden	70 year old women with osteoporosis and prior fracture	Facilitates BMD testing and patient assessment for secondary prevention treatment	Non-randomized, usual care	10 years	19 QALYs and 40 life years gained in 10,000 women cohort	Incremental cost per QALY (FLS versus usual care): 14,029 €
Prior fractures: hip fractures							
Majumdar 2009	Canada	Patients age ≥ 50 years with hip fracture	Hospital-based case manager	Randomized, usual care	Lifetime	0.04 QALY gained per patient	Incremental cost savings: $2576 CAD savings per patient
Solomon 2014	USA	Patients hospitalized for initial hip fracture	Three half-hour clinically focused sessions with nurse practitioner for (1) all patients (universal FLS) or (2) patients with low BMD (targeted FLS)	Non-randomized, usual care	Lifetime	37.4 QALE gained for 10,000 patients (universal FLS)	FLS was cost-saving (estimated at $66,879 for 10,000 patients or $16.7 million for USA) when provided to all hip fracture patients. ICER ranged from $14,513 to $112,877 in the worst-case scenario
Leal 2017	UK	Women and men aged 83 years with a hip fracture	Orthogeriatric (OG)- and nurse-led FLS models	Non-randomized, usual care	Lifetime	FLS versus usual care: 0.099 males, 0.093 females OG-led versus nurse-led: 0.027 males, 0.028 females	The OG-led model was most cost-effective versus nurse-led model for both male and female patients with ICERs of £23,407 per QALY and £22,709 per QALY, respectively. ICERs for FLS versus usual care for males and females were £19,955 per QALY and £20,421 per QALY, respectively
Moriwaki 2016	Japan	Post-menopausal women aged 65 years and older with osteoporosis following hip fracture	Osteoporosis liaison service using drug therapy for secondary fracture prevention	Non-randomized, no drug therapy	Lifetime	0.118 QALY gained per patient	ICER: $28,880 per QALY gained

Prior fractures: forearm or wrist fractures							
Majumdar 2011	Canada	Patients age ≥ 50 years with low-trauma distal forearm fracture	Telephone-based education/counseling for patients and notification/patient-specific reminders and treatment guideline information for primary care physicians	Randomized, usual care	Lifetime	1.1 QALY gained per 100 patients	Intervention dominated usual care, generating $26,800 CAD savings per 100 patients
Majumdar 2007	Canada	Patients age ≥ 50 years with wrist fracture	Patient counseling and faxed physician reminders containing osteoporosis treatment guidelines endorsed by opinion leaders	Non-randomized, usual care	Lifetime	0.012 QALY gained per patient	Base case: ICER $24,250 CAD per QALY gained Best- and worst-case scenarios (i.e., intervention costs of $10, a 50% decrease in treatment costs, and 10 years therapy duration; intervention costs of $50, a 50% increase in treatment costs, and 5-year duration of therapy) yielded cost savings of $469 (US$333) per patient exposed to the intervention, and an incremental cost-effectiveness ratio of $27,583 (US $19,584) per QALY gained, respectively
Prior fractures: major fractures							
Majumdar 2013	Canada	Patients aged ≥ 50 years recently diagnosed with major fracture (hip, spine, upper extremity)	Personalized letter to (1) primary care physicians or (2) to patients and physicians	Randomized, usual care	Lifetime	2 QALY gained per 1000 patients	Interventions dominated usual care, generating $18,000–$22,000 CAD savings per 1000 patients

AUD Australian dollar, *BMD* bone mineral density, *CAD* Canadian dollars, *ICER* incremental cost-effectiveness ratio, *LY* life years, *QALE* quality-adjusted life expectancy, *QALY* quality-adjusted life years, *USD* US dollars

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ● Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Non sono stati identificati studi relativi al contesto internazionale e italiano.	

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane CENTRAL da cui sono stati individuati 1393 articoli. Per rispondere al quesito di interesse si sono considerati 13 studi. La prevenzione e il trattamento delle fratture richiedono un approccio multidisciplinare e un coinvolgimento dei professionisti sanitari nell'educazione dei pazienti oltre che nella diagnosi, nel trattamento e nella riabilitazione; tuttavia, solo una piccola percentuale di pazienti sembra essere consapevole ed incline ad intraprendere attività di prevenzione (Barcenilla-Wong 2013). È stato mostrato come, in seguito all'intervento da parte del personale infermieristico specializzato in una FLS tedesca, si sia riscontrato un tasso più elevato di raccomandazioni per la terapia farmacologica specifica per l'osteoporosi, correlata positivamente con l'avanzare dell'età, il deterioramento cognitivo e il vivere in una casa di cura (Blonk 2007, Gosch 2020). Difatti, infermieri e altri professionisti sanitari vorrebbero svolgere un ruolo più importante nell'assistenza e nell'educazione del paziente (Giangregorio 2007). Inoltre, il supporto al paziente da parte del personale infermieristico, tramite la spiegazione del trattamento e il coinvolgimento del medico di famiglia (per la prescrizione di farmaci e ulteriore supporto), sembra garantire una miglior *compliance* al trattamento. Nello specifico, in Francia, il 90% dei pazienti in cura nelle FLS e contattati tramite questionario, ha dichiarato di aver effettivamente iniziato il trattamento prescritto dal team medico, con una *compliance* al trattamento soddisfacente. Fra i pazienti che hanno interrotto la terapia o addirittura non hanno mai iniziato il trattamento prescritto (Boudou 2011), la causa più spesso segnalata è stata la mancata convinzione nella necessità del trattamento. Inoltre, è stato appurato come, la non partecipazione alle FLS fosse associata ad una scarsa istruzione, al vivere da soli o all'assenza di una reale motivazione (van den Berg 2019). Pertanto, l'interazione paziente-professionisti sanitari potrebbe risolvere parte di questo divario (van den Berg 2019). Difatti, i medici svolgono un ruolo cruciale nel promuovere la **consapevolezza** relativa alla diagnosi di osteoporosi post-frattura, a sua volta associata ad un diverso comportamento del paziente, come l'accettazione dell'intervento farmacologico (Mauck 2002).	

	Specifici programmi per l'identificazione ed il trattamento dei pazienti con frattura da fragilità (quale l'Osteoporosis Exemplary Care Program in Canada) hanno mostrato come la maggior parte dei pazienti (91%) fosse a conoscenza della tematica dell'osteoporosi e, come gli stessi chirurghi ortopedici coinvolti nel programma erano disponibili a istruire e talvolta iniziare il trattamento di coloro a maggior rischio di fratture (Bogoch 2006). Per migliorare la partecipazione dei pazienti a specifici programmi post-frattura (come il Fragile Fracture Care Management in USA), risulta necessario comprendere e affrontare i diversi ostacoli dell'assistenza (Che 2006). Tali **barriere** includono, ad esempio, la mancanza di familiarità dei pazienti con il medico e la necessità di interventi educativi nei confronti del paziente. Inoltre, è stato riscontrato come alcuni pazienti fossero restii ad assumere ulteriori farmaci oltre a quelli già prescritti, o rifiutassero il trattamento perché temevano possibili effetti collaterali (fratture atipiche e osteonecrosi della mascella) (Che 2006; Seuffert 2016) o un costo insostenibile del farmaco (Che 2006). Proprio la mancata comprensione dell'osteoporosi e la riluttanza nell'assunzione di un altro farmaco tra anziani ricoverati in un'unità di riabilitazione a Boston con diagnosi di frattura, si sono rivelati importanti ostacoli nell'accettazione di strategie di prevenzione secondaria per l'osteoporosi (Berry 2010). Dal momento che i pazienti, anche se intenzionati a massimizzare la durata di vita, erano pronti a comprometterne una parte per rientrare nella propria abitazione piuttosto che permanere in una casa di cura, risulta evidente la necessità di formulare piani di cura mirati al recupero funzionale completo dell'individuo (Robinson 2015). Infine, un sondaggio telefonico ha mostrato come, sebbene i pazienti abbiano ammesso di aver ricevuto informazioni sull'importanza dell'assunzione di farmaci per l'osteoporosi, non hanno compreso appieno che l'aderenza riduce significativamente il rischio di frattura (Rizzoli 2010). Tuttavia, la maggior parte dei medici ha dichiarato di fornire informazioni sufficienti riguardo l'importanza dell'aderenza al trattamento (Rizzoli 2010).	

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so	È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, Medline, Cochrane CENTRAL. Sono stati individuati 1393 articoli. Per rispondere al quesito di interesse si sono considerati 4 studi. Uno studio australiano ha mostrato come, sebbene la maggior parte delle persone fratturate che ha contattato il proprio medico di base aveva precedenti fratture (68%) e aveva più di 50 anni, solo il 25% ha ricevuto una terapia specifica per l'osteoporosi (Bliuc 2006). In certi casi è stato mostrato che, nonostante il paziente avesse sviluppato una frattura da fragilità, il medico ha valutato il trauma come moderato (Yates 2015). In più, alcuni professionisti sanitari potrebbero mostrare lacune nella conoscenza della problematica (Giangregorio 2007). Una valutazione delle conoscenze di chirurghi ortopedici in Cina, ha mostrato una scarsa fiducia nell'efficacia delle misure preventive per le fratture da fragilità e una bassa sensibilità al concetto di prevenzione delle fratture (Mo 2018).	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	**Grandi**		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	**Nessuna importante incertezza o variabilità**			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	**Grandi risparmi**	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	**Moderata**	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	**A favore dell'intervento**	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	**Aumenta l'equità**	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Si**		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	●

CONCLUSIONI

Raccomandazione

È fortemente raccomandato che sistemi di cura multidisciplinari, come il Fracture Liaison Service, garantiscano la continuità assistenziale ospedale-territorio, per una corretta gestione del paziente con frattura da fragilità [raccomandazione forte, qualità delle prove moderata].

Giustificazione

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio e valutazione

Priorità della ricerca

Bibliografia

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. 2013;24(8):2135-2152. doi:10.1007/s00198-013-2348-z

Barcenilla-Wong AL, Chen JS, March LM. Concern and risk perception of osteoporosis and fracture among post-menopausal Australian women: results from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) cohort. Arch Osteoporos. 2013;8:155. doi: 10.1007/s11657-013-0155-y. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24105339.

Beaupre LA, Lier D, Smith C, Evens L, Hanson HM, Juby AG, Kivi P, Majumdar SR; STOP-Fracture Team. A 3i hip fracture liaison service with nurse and physician co-management is cost-effective when implemented as a standard clinical program. Arch Osteoporos. 2020 Jul 22;15(1):113. doi: 10.1007/s11657-020-00781-w. Erratum in: Arch Osteoporos. 2020 Aug 27;15(1):136. PMID: 32699946.

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. 2010 Jun;22(3):231-7. doi: 10.1007/BF03324801. PMID: 20634646; PMCID: PMC2919059.

Bliuc D, Eisman JA, Center JR. A randomized study of two different information-based interventions on the management of osteoporosis in minimal and moderate trauma fractures. Osteoporos Int. 2006;17(9):1309-17. doi: 10.1007/s00198-006-0078-1. Epub 2006 Jun 21. PMID: 16804739.

Blonk MC, Erdtsieck RJ, Wernekinck MG, Schoon EJ. The fracture and osteoporosis clinic: 1-year results and 3-month compliance. Bone. 2007 Jun;40(6):1643-9. doi: 10.1016/j.bone.2007.01.023. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17433805.

Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Beaton DE, Jamal SA, Josse RG, Murray TM. Effective initiation of osteoporosis diagnosis and treatment for patients with a fragility fracture in an orthopaedic environment. J Bone Joint Surg Am. 2006 Jan;88(1):25-34. doi: 10.2106/JBJS.E.00198. PMID: 16391246.

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. 2011 Jul;22(7):2099-106. doi: 10.1007/s00198-011-1638-6. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21528360.

Caffetti C, Bogliolo L, Giuffrè G, et al. Multidisciplinary model for hospital-territory integrated management of patient with bone fragility: primary and secondary prevention of fractures according to severity and complexity. Reumatismo. 2020;72(2):75-85. doi:10.4081/reumatismo.2020.1271

Chang Y-, Huang C-, Hwang J-, Kuo J-, Lin K-, Huang H-, Bagga S, Kumar A, Chen F-, Wu C-. Fracture liaison services for osteoporosis in the Asia-Pacific region: current unmet needs and systematic literature review. Osteoporos Int. 2018 Apr;29(4):779-792. doi: 10.1007/s00198-017-4347-y. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29285627.

Che M, Ettinger B, Liang J, Pressman AR, Johnston J. Outcomes of a disease-management program for patients with recent osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2006;17(6):847-54. doi: 10.1007/s00198-005-0057-y. Epub 2006 Mar 29. PMID: 16570119.

Dell R, Greene D, Schelkun SR, Williams K. Osteoporosis disease management: the role of the orthopaedic surgeon. J Bone Joint Surg Am. 2008;90 Suppl 4:188–94.

Department of Health. Falls and fractures: effective interventions in health and social care. HMSO 2009.

Department of Health. Fracture prevention services: an economic evaluation. HMSO 2009.

Dreinhöfer KE, Mitchell PJ, Bégué T, et al. A global call to action to improve the care of people with fragility fractures. Injury. 2018;49(8):1393-1397. doi:10.1016/j.injury.2018.06.032

Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. J Bone Miner Res. 2012;27(10):2039-2046. doi:10.1002/jbmr.1698

Ganda K, Puech M, Chen JS, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2013;24(2):393-406. doi:10.1007/s00198-012-2090-y

Giangregorio L, Fisher P, Papaioannou A, Adachi JD. Osteoporosis knowledge and information needs in healthcare professionals caring for patients with fragility fractures. Orthop Nurs. 2007 Jan-Feb;26(1):27-35. doi: 10.1097/00006416-200701000-00009. PMID: 17273105; PMCID: PMC5110320.

Gosch M, Bail HJ, Grueninger S, Stumpf U, Kammerlander C, Wicklein S. What is a reasonable rate for specific osteoporosis drug therapy in older fragility fracture patients? Arch Osteoporos. 2020 Feb 22;15(1):20. doi: 10.1007/s11657-020-0690-2. PMID: 32088765.

Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. Ann Rheum Dis. 2017a;76(5):802-810. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210289

Lim JY. Fragility Fracture Care: An Urgent Need to Implement the Integrated Model of Geriatric Care. Ann Geriatr Med Res. 2019;23(1):1-2. doi:10.4235/agmr.19.0011

Luc M, Corriveau H, Boire G, et al. Patient-Related Factors Associated with Adherence to Recommendations Made by a Fracture Liaison Service: A Mixed-Method Prospective Study. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(5):944. doi:10.3390/ijerph15050944

Majumdar SR, Lier DA, Hanley DA, Juby AG, Beaupre LA; STOP-PRIHS Team. Economic evaluation of a population-based osteoporosis intervention for outpatients with non-traumatic non-hip fractures: the "Catch a Break" 1i [type C] FLS. Osteoporos Int. 2017 Jun;28(6):1965-1977. doi: 10.1007/s00198-017-3986-3. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28275838; PMCID: PMC5486946.

Mauck KF, Cuddihy MT, Trousdale RT, Pond GR, Pankratz VS, Melton LJ 3rd. The decision to accept treatment for osteoporosis following hip fracture: exploring the woman's perspective using a stage-of-change model. Osteoporos Int. 2002 Jul;13(7):560-4. doi: 10.1007/s001980200073. PMID: 12111016.

McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, et al. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2003;14(12):1028-1034. doi:10.1007/s00198-003-1507-z

McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. Osteoporos Int. 2011;22:2083–98. Evidence that a Fracture Liaison Service delivers highly cost-effective care

Miller AN, Lake AF, Emory CL. Establishing a fracture liaison service: an orthopaedic approach. J Bone Joint Surg Am. 2015;97(8):675-681. doi:10.2106/JBJS.N.00957

Ministero della Salute. Quaderni del Ministero della Salute. 2010, Disponibile a: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1701_allegato.pdf

Mo J, Huang K, Wang X, Sheng X, Wang Q, Fang X, Fan S. The Sensitivity of Orthopaedic Surgeons to the Secondary Prevention of Fragility Fractures. J Bone Joint Surg Am. 2018 Dec 19;100(24):e153. doi: 10.2106/JBJS.17.01297. PMID: 30562300.

Newman, Eric D. "A schema for effective osteoporosis management." Disease Management & Health Outcomes 11.10 (2003): 611-616.

Noordin S, Allana S, Masri BA. Establishing a hospital based fracture liaison service to prevent secondary insufficiency fractures. Int J Surg. 2018;54(Pt B):328-332. doi:10.1016/j.ijsu.2017.09.010

Rizzoli, René, et al. "The gaps between patient and physician understanding of the emotional and physical impact of osteoporosis." Archives of Osteoporosis 5.1 (2010): 145-153.

Robinson SM, Ní Bhuachalla B, Ní Mhaille B, Cotter PE, O'Connor M, O'Keeffe ST. Home, please: A conjoint analysis of patient preferences after a bad hip fracture. Geriatr Gerontol Int. 2015 Oct;15(10):1165-70. doi: 10.1111/ggi.12415. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25407779.

Sander B, Elliot-Gibson V, Beaton DE, et al. A coordinator program in post-fracture osteoporosis management improves outcomes and saves costs. J Bone Joint Surg Am. 2008;90:1197–205

SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Osteoporosis and the Prevention of Fragility Fractures: A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2015.

Seuffert P, Sagebien CA, McDonnell M, O'Hara DA. Evaluation of osteoporosis risk and initiation of a nurse practitioner intervention program in an orthopedic practice. Arch Osteoporos. 2016;11:10. doi: 10.1007/s11657-016-0262-7. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26847628.

Solomon DH, Patrick AR, Schousboe J, Losina E. The potential economic benefits of improved postfracture care: a cost-effectiveness analysis of a fracture liaison service in the US health-care system. J Bone Miner Res. 2014 Jul;29(7):1667-74. doi: 10.1002/jbmr.2180. PMID: 24443384; PMCID: PMC4176766.

Swart KMA, van Vilsteren M, van Hout W, et al. Factors related to intentional non-initiation of bisphosphonate treatment in patients with a high fracture risk in primary care: a qualitative study. BMC Fam Pract. 2018;19(1):141. doi:10.1186/s12875-018-0828-0

Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. J Orthop Traumatol. 2017;18(Suppl 1):3-36. doi:10.1007/s10195-017-0474-7

van den Berg P, van Haard PMM, Geusens PP, van den Bergh JP, Schweitzer DH. Challenges and opportunities to improve fracture liaison service attendance: fracture registration and patient characteristics and motivations. Osteoporos Int. 2019 Aug;30(8):1597-1606. doi: 10.1007/s00198-019-05016-4. Epub 2019 May 25. PMID: 31129686.

Wu CH, Kao IJ, Hung WC, Lin SC, Liu HC, Hsieh MH, Bagga S, Achra M, Cheng TT, Yang RS. Economic impact and cost-effectiveness of fracture liaison services: a systematic review of the literature. Osteoporos Int. 2018 Jun;29(6):1227-1242. doi: 10.1007/s00198-018-4411-2. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29460102.

Yates CJ, Chauchard MA, Liew D, Bucknill A, Wark JD. Bridging the osteoporosis treatment gap: performance and cost-effectiveness of a fracture liaison service. J Clin Densitom. 2015 Apr-Jun;18(2):150-6. doi: 10.1016/j.jocd.2015.01.003. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25797867.

Approfondimento: Radiofrequency echographic multi spectometry, REMS

La diagnosi di osteoporosi si basa sulle misurazioni della densità minerale ossea (BMD) [1] o l'anamnesi delle fratture femorali o vertebrali in età adulta ed in assenza di traumi maggiori [2]. La Dual X-ray absorptiometry (DXA) è la tecnologia di riferimento utilizzata per stabilire o confermare una diagnosi di osteoporosi [1,2], ottenuta dal confronto dei valori individuali di T-score, a livello del femore prossimale e della colonna lombare, rispetto ad una popolazione giovane sana [1].

Alcuni paesi europei hanno riportato come la limitata accessibilità agli esami DXA (principalmente dovuta al numero limitato di densitometri, di personale qualificato e/o all'assenza di un rimborso) potrebbe interferire nella formulazione di una corretta diagnosi di osteoporosi e nella prevenzione delle fratture [2,3]. Le attuali tecnologie potrebbero sotto-diagnosticare e/o portare ad un inadeguato trattamento dell'osteoporosi con un conseguente ritardo nella diagnosi di osteoporosi a seguito della prima frattura [4]. Inoltre, per certe categorie di pazienti, la tecnica radiografica non sembra essere la scelta migliore (es. soggetti pediatrici e donne in gravidanza). Si rende così necessaria un'efficace valutazione della qualità ossea, una previsione corretta del rischio di frattura ed un attento monitoraggio dei pazienti in trattamento (dal momento che le attuali tecniche richiedono almeno 1 anno tra due misurazioni) [3].

Tali considerazioni hanno portato allo sviluppo di metodi diagnostici, tra cui i) parametri aggiuntivi basati sulla DXA, come il punteggio osseo trabecolare e la lunghezza dell'asse dell'anca, ii) metodi radiografici alternativi, come la tomografia quantitativa computerizzata e/o periferica ad alta risoluzione, e iii) metodi non ionizzanti, come la risonanza magnetica o l'ecografia quantitativa [4].

Un approccio ecografico innovativo, chiamato Radiofrequency echographic multi spectometry (REMS), è stato recentemente presentato come il primo metodo basato sugli ultrasuoni clinicamente disponibile per la misurazione diretta non ionizzante della BMD, lombare e femorale, per la diagnosi dell'osteoporosi e la previsione del rischio di frattura [1,3]. La European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) [4], ha recentemente introdotto e validato, attraverso studi monocentrici e multicentrici [2,4], la tecnica REMS, anche in specifiche fasce di età [1]. La nuova tecnica ha mostrato correlazioni significative con i corrispondenti valori di BMD oltre che buoni livelli di concordanza diagnostica rispetto alla DXA (o gold standard) [2,4]. In più, è stato accertato come l'analisi dei segnali ecografici non filtrati a radiofrequenza permetta di conservare e ottenere informazioni quantitative e qualitative sulle caratteristiche dei tessuti indagati [1,3], stimare la forza dell'osso e prevedere il rischio di frattura [3].

Più in dettaglio, in un'indagine REMS, la sonda viene posizionata sull'addome o sull'anca per visualizzare il bersaglio osseo. Le misurazioni vengono infine sintetizzate in un unico spettro per il target osseo considerato, che viene confrontato con modelli spettrali di riferimento a seconda di genere, età, sito e BMI, derivanti da un database dedicato [3]. Le modifiche spettrali, introdotte dalle proprietà fisiche della struttura ossea, vengono identificate dalla procedura di confronto, determinando una stima della BMD e la conseguente classificazione diagnostica (come sana, osteopenica o osteoporotica) [3]. Nello specifico, lo spettro analizzato viene classificato nell'Osteoporosis Score e quindi trasformato in un valore BMD tramite l'applicazione di equazioni lineari [3].

Ulteriori scenari clinici sono previsti per la tecnica REMS, tra cui la valutazione del rischio di frattura in pazienti pediatrici, donne in gravidanza, e pazienti a rischio di osteoporosi secondaria (ad esempio, pazienti diabetici o oncologici) [3]. Inoltre, questa tecnologia non richiede protezione radiologica che, in alcuni paesi, potrebbe essere un problema per le cure primarie. La trasportabilità, infine, ne facilita l'impiego tra pazienti ricoverati fratturati e non trasferibili e la continuità assistenziale al domicilio dei pazienti [3].

Si riportano, di seguito, i principali risultati relativi alla precisione e all'accuratezza diagnostica dell'approccio REMS, considerando la DXA come gold standard, nella diagnosi dei pazienti con osteoporosi (per lo studio di Cortet 2021, Di Paola 2019) o di incidenti fratture da fragilità (per lo studio di Adami 2021).

- Sensibilità e specificità

		COLONNA LOMBARE			FEMORE PROSIMALE		
STUDIO	**FASCIA ETA'**	**N**	**SE**	**SP**	**N**	**SE**	**SP**
Intera popolazione							
Adami 2021, Italia, Donne	30-90				1370	90,9	96,2
Cortet 2021, Europa, Donne	30-90	3464	90,9	95,1	3608	90,4	95,5
Di Paola 2019, Italia, Donne	51-70	1195	91,7	92	1373	91,5	91,8
Stratificato per età							
Cortet 2021, Europa, Donne	30-50	945	75	99,8	644	85,7	99,8
	51-70	2045	89,9	95,2	2292	90,3	96
	71-90	474	95,7	78,2	672	91	87,6

- Area sotto la curva, AUC (area under the curve)

	COLONNA LOMBARE			FEMORE PROSSIMALE		
STUDIO	**AUC REMS**	**AUC DXA**	**P-value**	**AUC REMS**	**AUC DXA**	**P-value**
Precedenti fratture osteoporotiche						
Adami 2021, Italia, Donne	0,649	0,613	0,001	0,632	0,596	0,08
Cortet 2021, Europa, Donne	0,64	0,603	0,0002	0,683	0,631	< 0,0001
Precedenti fratture vertebrali						
Adami 2021, Italia, Donne	0,781	0,78	0,99	0,622	0,59	0,6
Precedenti fratture del femore prossimale						
Adami 2021, Italia, Donne	0,664	0,674	0,67	0,602	0,616	0,78
Altre precedenti fratture						
Adami 2021, Italia, Donne	0,594	0,545	0,001	0,611	0,567	0,07

Dagli studi osservazionali analizzati emerge come la REMS raggiunga un buon livello di accuratezza e precisione, sia un buon predittore del rischio di fratture da fragilità e possa migliorare la diagnosi di osteoporosi nella routine clinica [2,4]. Tuttavia, risulta necessaria una formazione degli operatori più rigorosa in modo da limitare eventuali errori e garantire la piena praticabilità clinica [2].

BIBLIOGRAFIA

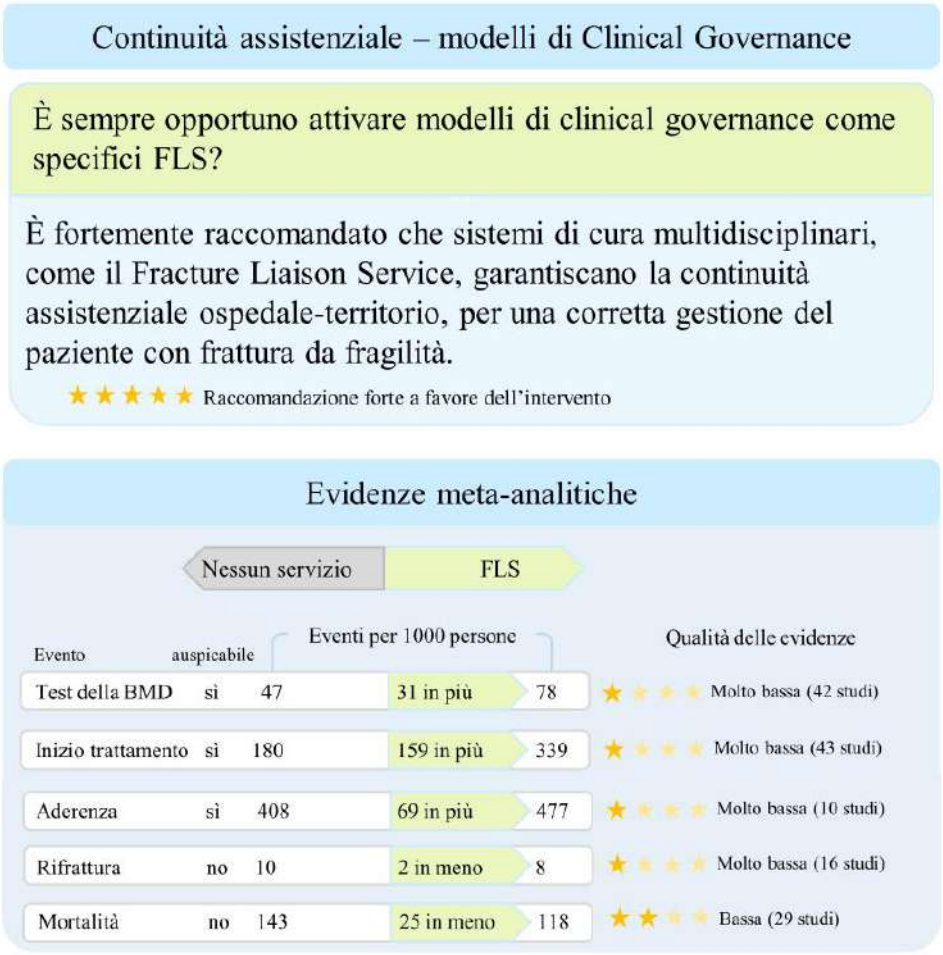
[1] Cortet B, Dennison E, Diez-Perez A, et al. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context. Bone. 2021;143:115786. doi: 10.1016/j.bone.2020.115786. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33278653.

[2] Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. Osteoporos Int. 2019;30(2):391-402. doi: 10.1007/s00198-018-4686-3. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30178159.

[3] Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Aging Clin Exp Res. 2019;31(10):1375-1389. doi: 10.1007/s40520-019-01294-4. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31422565; PMCID: PMC6763416.

[4] Adami G, Arioli G, Bianchi G, et al. Radiofrequency echographic multi spectrometry for the prediction of incident fragility fractures: A 5-year follow-up study. Bone. 2020;134:115297. doi: 10.1016/j.bone.2020.115297. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32092480.

Riassumendo



COMMENTI REVISORI ESTERNI

Revisori Esterni	Commenti dei revisori	Risposte da parte del Panel di Esperti
Prof. Bruno Frediani	L'intero materiale è stato visionato e approvato nella sua interezza.	Il Panel ringrazia per l'impegno e l'attenzione nella lettura critica del documento.
Prof. Achille P. Caputi	Complessivamente il giudizio è ottimo. Suggerite alcune modifiche stilistiche ed editoriali. Considerazioni sul ruolo dei farmaci anti-riassorbitivi. Accenni alle fratture atipiche del femore (eventi avversi).	Il Panel ringrazia per l'impegno e l'attenzione nella lettura critica del documento. Le proposte di modifica/revisione sono state accettate ed integrate nel testo.

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei membri del Panel di Esperti e dei Revisori Esterni relative al modulo di COI, disponibili su richiesta alla Segreteria Tecnica.

COI del Panel di Esperti

	Giovanni Adami	Rosaria Alvaro	Riccardo Bogini	Maria Luisa Brandi	Luisella Cianferotti	Davide Gatti	Stefano Gonnelli	Giovanni Iolascon	Andrea Lenzi	Salvatore Leone	Raffaella Michieli	Silvia Migliaccio	Tiziana Nicoletti	Marco Paoletta	Annalisa Pennini	Eleonora Piccirilli	Maurizio Rossini	Umberto Tarantino
1a Impiego	no	no	no	sì	sì	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
1b Consulenza	sì	no	no	no	no	sì	sì	no	no	no	no	sì	no	no	no	no	sì	no
2a Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	sì	no	no	no	no	no	sì	no
2b Borse di studio, grant, fellowships	sì	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	sì	no
2c Supporto per conferenze/attività di formazione	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
3a Linee Guida	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
3b Altri progetti	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
4 Investimenti > 8000	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
5a Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
5b Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
6a Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
6b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
7a Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
7b Contributo monetario/benefit di altri enti	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
7c Pagamenti/ onorari per parlare di LG	no	no	no	no	no	no	no	sì	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
7d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no

COI dei Revisori Esterni

	Achille Patrizio Caputi	Bruno Frediani
1a Impiego	no	no
1b Consulenza	no	no
2a Sovvenzioni alla ricerca	no	no
2b Borse di studio, grant, fellowships	no	no
2c Supporto per conferenze/attività di formazione	no	no
3a Linee Guida	no	no
3b Altri progetti	no	no
4 Investimenti > 8000	no	no
5a Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no
5b Know how e/o diritti d'autore	no	no
6a Parere d'esperto per processo normativo	no	no
6b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no
7a Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no
7b Contributo monetario/benefit di altri enti	no	no
7c Pagamenti/ onorari per parlare di LG	no	no
7d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no