

La gestione post-frattura del paziente con frattura di femore: una visione prospettica*

Olivier Bruyere^a
 Maria Luisa Brandi^b
 Nansa Burlet^c
 Neil Harvey^d
 George Lyritis^e
 Helmut Minne^f
 Steven Boonen^g
 Jean-Yves Reginster^h
 René Rizzoliⁱ
 Karin Akesson^j

^a Department of Public Health, Epidemiology & Health Economics, Università di Liegi, Liegi, Belgio

^b Dipartimento di Medicina Interna, Università di Firenze, Firenze, Italia

^c Science Manager, International Osteoporosis Foundation, Nyon, Svizzera

^d MRC Epidemiology Resource Centre e Southampton University, Southampton, Regno Unito

^e LRMS, KAT Hospital, 14561 Kifissia, Grecia

^f Institute of Clinical Osteology, Gustav Pommer & Clinic 'Der Fürstenhof', Bad Pyrmont, Germania

^g Division of Gerontology and Geriatrics & Center for Musculoskeletal Research, Department of Experimental Medicine, Università di Leuven, Leuven, Belgio

^h Bone and Cartilage Metabolism Unit, Università di Liegi, Liegi, Belgio

ⁱ Department of Rehabilitation and Geriatrics, Ospedali Universitari di Ginevra, Ginevra, Svizzera

^j Department of Orthopedics, Malmö University Hospital, Università di Lund, Malmö, Svezia

Indirizzo per la corrispondenza:

Olivier Bruyere
 University of Liège, Department of Public Health,
 Epidemiology and Health Economic
 CHU Sart-Tilman Bât B23, 4000 Liège, Belgium
 Tel.: +32 4 366 25 81
 Fax: +32 4 366 28 12
 E-mail: Olivier.Bruyere@ulg.ac.be

Riassunto

Background. La frattura di femore ha un impatto notevole su morbilità, mortalità e costi economici in tutto il mondo. Dopo il trattamento chirurgico, molti pazienti vanno incontro, come conseguenza della frattura, a disabilità protratta o al decesso. Una frattura è il maggior fattore di rischio per una successiva frattura, che può verificarsi anche entro breve tempo.

Metodi. È stata realizzata, utilizzando il database Medline, una revisione della letteratura sulla gestione post-evento fratturati-

vo dei pazienti con frattura di femore. Autorevoli esperti hanno concordato l'elaborazione di un documento di consenso.

Evidenze. Per ottimizzare i risultati post-dimissione ospedaliera, la gestione dei pazienti con frattura di femore richiede una serie di interventi di assistenza, che debbono essere coordinati da un gruppo multidisciplinare, già da prima del ricovero e fino alla dimissione. Poiché attualmente è disponibile un solo studio di valutazione del trattamento farmacologico in pazienti con frattura recente del femore, ne sono necessari altri mirati alla prevenzione della frattura e alla gestione post-frattura di femore. Una corretta alimentazione è fondamentale per consentire la riparazione ossea e prevenire ulteriori cadute, in particolare nei pazienti malnutriti. Vitamina D, calcio e supplementi proteici sono associati a un incremento della BMD a livello dell'anca e a una riduzione delle fratture. La riabilitazione è essenziale per migliorare le disabilità funzionali e i tassi di sopravvivenza. Nelle strategie di prevenzione delle cadute e di recupero della funzionalità andrebbero integrati programmi di educazione del paziente ed esercizi di miglioramento dell'equilibrio e di incremento della forza muscolare e della mobilità. Una gestione appropriata previene ulteriori fratture, mentre sono di importanza critica l'identificazione e il trattamento dei pazienti ad alto rischio. Per favorire il raggiungimento di questi obiettivi, sono state definiti dei percorsi clinico-assistenziali di aiuto per i chirurghi ortopedici.

Conclusione. Pur restando la frattura del femore associata a una prognosi non favorevole, una gestione appropriata è in grado di assicurare guarigione e sopravvivenza ottimali e deve essere considerata una priorità dopo l'evento fratturativo per evitare il peggioramento delle condizioni di salute e prevenire successive fratture.

PAROLE CHIAVE: frattura di femore, gestione ottimale, presa in carico postoperatoria, riabilitazione.

Introduzione

Rispetto alle altre fratture, quelle di femore sono associate ai gradi più elevati di morbilità e mortalità, in particolare negli anziani. I pazienti con frattura di femore di solito necessitano di ospedalizzazione e di trattamento chirurgico. Dopo l'intervento chirurgico, essi hanno bisogno di riabilitazione e di interventi che favoriscano il processo di guarigione. In realtà, molti pazienti non ricevono un'assistenza ottimale e vanno incontro a disabilità persistente, con il 27% di essi che, entro un anno dalla frattura di femore, si ricovera per la prima volta in una casa di riposo (1). Inoltre, un consistente numero di pazienti non recupera più la propria autonomia, andando incontro a una grave disabilità o addirittura al decesso in conseguenza della frattura femorale (2), tenendo inoltre conto che la frattura è il più importante fattore di rischio di un'ulteriore frattura (3-5). Si impongono, pertanto, strategie più efficaci per ridurre l'impatto sulle strutture sanitarie e migliorare la qualità di vita e gli indicatori di risultato dopo frattura di femore.

L'articolo si basa sulle conclusioni del meeting del Working Group dell' European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), svoltosi il 18 aprile 2008 a Cannes (Francia). Il Gruppo di Lavoro è stato coordinato dal Prof. Steven Boonen.

Tradotto da Current Medical Research and Opinion, 2008; Vol. 24, N. 10, pagine: 2841-2851. Riprodotto con permesso da Informa Healthcare, © Copyright 2008.

Il 18 aprile 2008 si è riunito a Cannes (Francia) il Working Group dell'European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Scopo principale del meeting è stata la stesura di un documento di consenso sulla gestione ottimale del paziente ospedalizzato per frattura di femore. In questo articolo riportiamo una sintesi delle conclusioni del meeting.

Metodi

Per una disamina critica dei punti fondamentali trattati in questo articolo, è stata realizzata una ricerca della letteratura presente nel database Medline. Sono stati presi in considerazione gli articoli in lingua inglese pubblicati dal 1980 ad aprile 2008. Per la ricerca sono state scelte le seguenti parole chiave: frattura di femore (*hip fracture*), epidemiologia, prevenzione, trattamento, riabilitazione, gene, procedure operative (*operative care*), nutrizione e caduta. È stata effettuata una ricerca tradizionale anche nei volumi degli atti di due recenti congressi sull'osteoporosi: l'American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting (novembre 2007) e l'European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (aprile 2008). Un limite della revisione è l'utilizzo di una sola fonte, il database Medline, per la ricerca in letteratura.

Sono stati individuati i più autorevoli esperti di aree diverse (epidemiologia, genetica, geriatria, endocrinologia, reumatologia, chirurgia ortopedica e terapia riabilitativa), che sono stati invitati a partecipare a un *consensus meeting*, sponsorizzato dall'ESCEO e finalizzato all'elaborazione di un documento di consenso aggiornato.

Discussione

Epidemiologia e impatto delle fratture di femore

I più significativi progressi nel trattamento dell'osteoporosi si sono avuti negli ultimi vent'anni con la disponibilità dei bisfosfonati (modulatori selettivi dei recettori estrogeni - selective oestrogen receptor modulators, SERMs), del paratormone (parathyroid hormone, PTH) e del ranelato di stronzio. Nonostante questi progressi, l'osteoporosi continua ad avere un notevole impatto sanitario. Nel 2000 i costi per il trattamento delle fratture di femore, vertebre e polso sono stati di 32 miliardi di euro in Europa, costituendo quelle di femore il 23% (800.000 casi) di tutte le fratture (6). È prevedibile che nei paesi industrializzati i tassi di fratture di femore continuano ad aumentare per l'invecchiamento della popolazione; l'aumento dell'incidenza di fratture di femore aggiustata per l'età e il numero sempre più elevato di soggetti anziani faranno sì che gli incrementi maggiori si verificheranno proprio nei paesi sviluppati (7). Il tasso di mortalità in pazienti che vanno incontro a una frattura di femore è del 15-25%, e la maggior parte di essi muore entro un anno dalla frattura, di regola per la presenza di comorbidità (5, 8-10). Inoltre, le fratture di femore hanno un impatto di fatto irreversibile sulla qualità di vita (11); è molto probabile, per esempio, che questi pazienti debbano essere ricoverati in una casa di riposo o abbiano bisogno di ausili per deambulare. Essi hanno inoltre un rischio elevato di ulteriori fratture (8). Dati prospettici controllati hanno confermato l'evidenza che a un anno di distanza donne con frattura di femore continuano a manifestare significativi deficit funzionali e un peggioramento della qualità di vita nonostante la sostanziale guarigione della frattura (12). Il grado di funzionalità alla dimissione è il più potente indice predittivo dello stato funzionale a un anno di distanza (12), a conferma della necessità di ottimizzare la gestione di questi pazienti già durante il ricovero.

Il rischio di frattura di femore nel corso della vita è del 14% nelle donne europee e del 3% negli uomini, con un'incidenza che aumenta esponenzialmente con l'età (13). Nelle fasce di età più giovani gli uomini hanno un'incidenza di fratture più elevata rispetto alle donne, ma dopo i 50 anni il rischio di frattura nelle donne diventa superiore (14). La probabilità di fratture di femore mostra inoltre un'ampia variabilità nelle diverse regioni del mondo, risultando più elevata in alcuni paesi, quali Svezia, Norvegia e Islanda, mentre è più bassa in Francia e Spagna (15).

Alcune evidenze indicano che le condizioni sociali possono avere influenza sul rischio di fratture di femore. Uno studio caso-controllo realizzato in Danimarca ha rilevato che il rischio di frattura di femore era più basso nei soggetti che vivevano in compagnia, in quelli con un più elevato livello di istruzione, di età inferiore ai 60 anni e in attività lavorativa (16). L'etilismo si è confermato un indice predittivo di aumentato rischio di frattura di femore in tutti i gruppi di età. Altri studi hanno dimostrato che alcuni fattori correlati a disturbi psicologici e alla salute mentale sono associati a un incremento del rischio, in particolare negli uomini (17), e che nelle comunità a basso reddito il rischio di una prima frattura di femore è maggiore e che la frattura si verifica in età più precoce (18).

Con lo scopo di identificare in maniera più organica i soggetti da sottoporre a un trattamento preventivo di possibili fratture, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha messo a punto un algoritmo per la stratificazione del rischio da utilizzare nell'ambito dell'assistenza primaria (Figura 1); l'algoritmo è stato ricavato da 12 coorti internazionali per un totale di 250.000 pazienti/anno (19, 20). I singoli fattori di rischio (quali età, pregressa frattura da fragilità, anamnesi familiare positiva per frattura di femore) concorrono alla determinazione del rischio assoluto di frattura a 10 anni, utilizzato per stabilire quando i pazienti hanno una probabilità di frattura superiore alla soglia oltre la quale si impone un trattamento.

Influenza genetica sul rischio di frattura di femore

Lo studio dei fattori genetici implicati nell'osteoporosi è un'area di ricerca in pieno sviluppo; l'impatto dei geni sull'osteoporosi resta non chiarito. Molti studi sulle basi genetiche della resistenza ossea si sono focalizzati sulla densità minerale ossea (bone mineral density, BMD). Alcuni hanno tuttavia indagato il rapporto tra genetica e frattura, in particolare per le fratture ver-

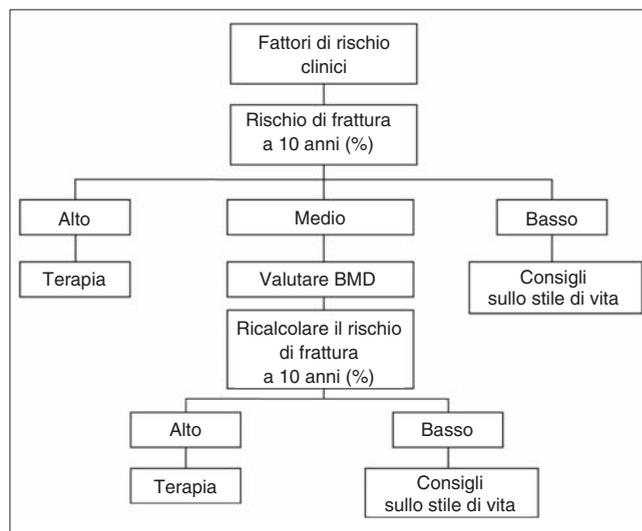


Figura 1 - Strategia di individuazione del caso secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità in pazienti a rischio di frattura. Riprodotta da O. Bruyere et al., 2008. Adattata con permesso da: Informa Healthcare, Current Medical Research Opinion, Copyright 2008.

tebrali, ma spesso questi studi non hanno potenza statistica per la bassa percentuale di eventi osservati.

Ricerche sui gemelli hanno fornito dati sui fattori genetici correlati alla frattura di femore. Uno studio, in particolare, ha analizzato l'influenza di questi fattori sulla lunghezza dell'asse cervicale femorale (hip axis length, HAL), un parametro che si è dimostrato predittivo di frattura di femore in donne caucasiche (21). Lo studio ha documentato che il 10% circa dell'incremento del rischio di frattura femorale correlato con una storia materna di frattura di femore può essere attribuito a fattori genetici che condizionano la lunghezza dell'HAL (22). Un'altra ricerca su una coorte di 30.000 gemelli svedesi nati tra il 1896 e il 1994 ha concluso che l'incidenza di tutti i tipi di fratture, ma in particolare di una prima frattura di femore, mostra una forte influenza genetica soprattutto nelle fasce di età relativamente più giovani (prima dei 69 anni e tra i 69 e i 79 anni) (23).

Anche sperimentazioni su ratti e cavie hanno suggerito una componente genetica nella determinazione della struttura e della resistenza del femore. Uno studio su due ceppi puri di ratti ha dimostrato che le variazioni fenotipiche del collo femorale appaiono correlate alle proprietà biomeccaniche. Gli Autori hanno concluso che i dati ottenuti lasciano ipotizzare l'esistenza di un'importante componente genetica nella patogenesi della fragilità femorale (24). Un altro studio su cavie ha dimostrato che dimensioni e forma del femore correlano con differenti marcatori genetici (25).

I geni sono dunque importanti determinanti di variabilità interetnica e possono contribuire alle differenze dei tassi di frattura. Tassi inferiori di fratture di femore sono stati documentati in uomini di etnia nera rispetto ai bianchi (26). Questo dato potrebbe essere correlato a una massa ossea a livello del collo femorale superiore del 20% nei neri rispetto ai soggetti di etnia bianca, considerando anche che la maggiore massa ossea è indipendente dai fattori legati allo stile di vita (27). L'incidenza di fratture di femore in Cina è più bassa che nei Paesi occidentali (28). Uno studio ipotizza che HAL e collo corti, caratteristici della popolazione cinese, potrebbero rappresentare dei fattori che concorrono indipendentemente a questa bassa incidenza di fratture di femore (29).

Numerosi polimorfismi si sono dimostrati associati con la resistenza ossea e il rischio di frattura. Ad esempio, i differenti alleli per i recettori della vitamina D correlano con risposte variabili al trattamento vitaminico in termini di BMD a livello del collo femorale (30). Inoltre, l'allele del collagene di tipo $\alpha 1$ (COL1A1) potrebbe essere correlato alle differenze interetniche nei tassi di fratture femorali (31), e l'allele dell'apolipoproteina E*4 appare associato a un rischio più elevato di fratture di femore e polso nelle donne (32). Alcuni alleli potrebbero essere utilizzati come indici di valutazione del rischio fratturativo. Infine, un programma di mappaggio genetico completo in corso in Cina ha individuato quattro regioni genomiche, in quattro diversi cromosomi, in cui potrebbero essere localizzati loci condizionanti la variabilità genetica quantitativa (Quantitative Trait Loci, QTL) della geometria delle sezioni trasverse del collo del femore. Ci si attende che il programma porti a ulteriori risultati (33).

È evidente che le componenti genetiche, al pari di quelle ambientali, hanno un impatto sul rischio di frattura del femore, in particolare di quelle che si manifestano più precocemente. In tale ambito sono tuttavia necessari altri studi per valutare il contributo relativo dei fattori genetici nelle diverse fasce di età e in popolazioni di differente origine etnica.

Presenza in carico peri- e postoperatoria dei pazienti con frattura di femore

La gestione dei pazienti con frattura di femore deve mirare a ottimizzare i risultati dopo la dimissione dall'ospedale. Ciò presuppone diverse fasi assistenziali (Tabella I), che iniziano ancor

Tabella I - Fasi dell'assistenza post-frattura di femore necessarie per ottimizzare i risultati dopo la dimissione dall'ospedale.

Frattura di femore – fasi dell'assistenza

- Prima del ricovero in ospedale
- In Pronto Soccorso – pre-diagnosi
- Gestione preoperatoria
- Trattamento chirurgico
- Cure postoperatorie in ospedale
- Riabilitazione

Riprodotta da O. Bruyere et al., 2008. Adattata con permesso da: Informa Healthcare, Current Medical Research Opinion, Copyright 2008.

prima del ricovero del paziente in ospedale. È di fondamentale importanza predefinire gli obiettivi specifici per ciascuna fase.

L'obiettivo principale dell'assistenza prima del ricovero ospedaliero è la riduzione del dolore e dello stato di agitazione del paziente già sul luogo dove si è verificata la lesione e durante il trasporto. In ambulanza, o al ricovero in Pronto Soccorso, si deve procedere rapidamente alla diagnosi e a una valutazione clinica – anamnesi compresa – per ridurre il rischio di un peggioramento delle condizioni cliniche dovuto alla frattura. Oltre a un controllo ottimale delle comorbidità, vanno somministrate le cure del caso, compresi il trattamento del dolore, l'ossigenoterapia, la fluidoterapia endovenosa e la profilassi delle ulcere da decubito per migliorare le condizioni generali prima dell'intervento chirurgico. Un numero consistente di pazienti con frattura di femore è malnutrito e richiede particolare attenzione, come sarà discusso in seguito.

Posta la diagnosi, il paziente va preparato per l'intervento chirurgico, auspicando che esso sia realizzato entro 24 ore. Assistenza e cure preoperatorie (cuscino ergonomico di scarico e stabilizzazione temporanea, bilancio idroelettrolitico, rilevamento temperatura corporea e saturazione di ossigeno, controllo del dolore) vanno continuate per assicurare al paziente le migliori condizioni cliniche ma anche perché il trattamento preoperatorio mira a ridurre l'incidenza di complicanze postoperatorie. L'approccio chirurgico prevede la scelta della procedura operativa ottimale e la sua tempestiva realizzazione per una ripresa funzionale e la minimizzazione del dolore. Il tipo di intervento varia a seconda del tipo di frattura; le fratture trocanteriche sono di regola stabilizzate con placche e viti o chiodi intramidollari in relazione al grado di frammentarietà della lesione, mentre l'artroplastica è un'ulteriore opzione particolarmente indicata per le fratture del collo del femore. Nel corso dell'intervento chirurgico, occorre tenere in considerazione diversi aspetti dell'anestesia per ottimizzare i risultati del trattamento. Ciò impone di scegliere una strategia che minimizzi la possibilità di effetti negativi cerebrali e cardiovascolari e, in tal senso, l'anestesia spinale è quella più frequentemente praticata. Vanno prese tutte le misure necessarie per evitare ulcere da decubito. Una tecnica chirurgica appropriata minimizza il danno tissutale, le perdite ematiche e il tempo operatorio.

Il trattamento postoperatorio in un'unità di terapia intensiva assicura le migliori condizioni di benessere per il paziente, evitando complicanze come le infezioni. Questo approccio richiede un gruppo di assistenza multidisciplinare composto da infermiere, fisioterapisti e terapisti occupazionali, oltre che dai chirurghi ortopedici e da specialisti nella gestione del paziente anziano. Il controllo del dolore deve essere continuato così come gli apporti nutrizionali supplementari. È inoltre importante mettere in atto quelle fasi dell'assistenza che sono in grado di assicurare al paziente un recupero della mobilità il più precoce possibile. Tra esse va compreso il trattamento dell'anemia, che determina una riduzione della mobilità postoperatoria (34).

Un programma di preparazione dei pazienti alla dimissione andrebbe avviato subito dopo il loro ricovero in ospedale. Le terapie antalgiche vanno personalizzate sulle necessità individuali e interrotte al momento giusto, evitando così che i pazienti possano manifestare capogiri e, di conseguenza, siano esposti alla concreta possibilità di nuove cadute. È fondamentale che il gruppo di assistenza multidisciplinare abbia un coordinatore, così che la gestione postoperatoria sia continua e si possano ottenere i migliori risultati per il paziente. Sotto questo aspetto, sono essenziali strutture di coordinamento con competenza specifica per le fratture e percorsi clinico-assistenziali standardizzati, entrambi finalizzati a ridurre il rischio di cadute e a iniziare un trattamento farmacologico per l'osteoporosi.

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale: effetto sulle fratture di femore

Per ridurre il rischio di fratture, sono attualmente disponibili numerosi trattamenti per l'osteoporosi, tra cui agenti farmacologici che inibiscono il riassorbimento osseo (bisfosfonati, terapia ormonale sostitutiva [hormone replacement therapy, HRT], SERMs, calcio con vitamina D) o stimolano la neoformazione ossea (PTH) e altri agenti con meccanismi d'azione più complessi (metaboliti attivi della vitamina D o D-ormoni e ranelato di stronzio). La maggioranza degli studi sulle correlazioni tra fratture e trattamenti per l'osteoporosi è stata disegnata per valutare gli effetti positivi sulle fratture vertebrali; sono disponibili tuttavia alcuni dati sul rischio di fratture femorali. Questo paragrafo riassume le evidenze sulle fratture di femore ottenute da studi clinici controllati sull'impiego di bisfosfonati e ranelato di stronzio in donne in postmenopausa affette da osteoporosi.

Il Fracture Intervention Trial (FIT 1) ha valutato gli effetti di alendronato (5 mg/die, aumentati a 10 mg/die dopo 24 mesi) in donne in postmenopausa con fratture vertebrali prevalenti (35). A 36 mesi i risultati hanno dimostrato una riduzione delle fratture di femore radiologiche nelle pazienti che avevano assunto alendronato (*versus* placebo, hazard ratio 0.49 [intervallo di confidenza [CI] al 95%: 0.233-0.99]); questo dato ha tuttavia un significato statistico *borderline*.

Nell'Hip Intervention Program (HIP) (36) è stato invece valutato l'effetto di risedronato sul rischio di frattura di femore in donne anziane (età > 70 anni). Nel Gruppo 1 le pazienti, con osteoporosi accertata, avevano un'età compresa tra i 70 e i 79 anni. Le pazienti del Gruppo 2 avevano non meno di 80 anni e fattori di rischio clinici (perlopiù 'non scheletrici') per frattura di femore; per la maggior parte di queste pazienti non era conosciuto il grado di osteoporosi. Dopo 36 mesi di terapia, risedronato ha ridotto il rischio globale di frattura di femore, rispetto al placebo, nel Gruppo (rischio relativo [RR] 0.6 [95% CI: 0.4-0.9], $p = 0.009$), ma non nel Gruppo 2. Tuttavia l'effetto positivo rilevato nel Gruppo 1 era totalmente dovuto alla riduzione del rischio nella sottopopolazione di pazienti di 70-79 anni e con fratture vertebrali prevalenti, mentre si è manifestato soltanto nel 18% delle pazienti dell'intero gruppo, a conferma che il trattamento con bisfosfonati in età avanzata è indicato soltanto nelle pazienti con osteoporosi documentata. Lo studio di coorte REAL (Risedronate and Alendronate study) ha verificato l'effettiva riduzione di fratture nella pratica clinica calcolando l'incidenza di fratture di femore e non vertebrali dopo 12 mesi di terapia in donne di età > 65 anni (37). A 12 mesi, risedronato riduce del 43% (95% CI 13-63%; $p=0.01$) il rischio di frattura di femore rispetto ad alendronato (dopo aggiustamento per i fattori di rischio al basale).

Lo studio VIBE (eValuation of IBandronate Efficacy) ha valutato in 64.182 pazienti gli effetti antifratturativi di una terapia protratta per 12 mesi con ibandronato in somministrazione mensile ($n=7.345$) *versus* bisfosfonati (alendronato o risedronato) in somministrazione settimanale ($n=56.837$), utilizzando informazioni di database diacronici statunitensi sia farmaceutici che

medici. I pazienti sono stati monitorati per la comparsa di fratture oltre 90 giorni dall'inizio del trattamento, che comunque era in corso al momento della rilevazione. Per tutte le caratteristiche dei pazienti a confronto, l'analisi primaria non ha dimostrato differenze nel rischio relativo di fratture di femore e non vertebrali tra ibandronato (RR 0.88; $p=0.26$) e bisfosfonati (alendronato o risedronato) in somministrazione settimanale (RR 1.06; $p=0.84$).

L'HORIZON Pivotal Fracture Trial ha verificato l'effetto di un'unica infusione annuale di 5 mg acido zoledronico sulla riduzione di fratture in donne in postmenopausa affette da osteoporosi. Endpoints primari erano la comparsa di nuove fratture vertebrali morfometriche nel gruppo delle pazienti dello Strato I (pazienti che non assumevano contemporaneamente altre terapie per l'osteoporosi) e di una prima frattura di femore negli Strati II e III (totale delle pazienti, comprese quelle che assumevano altre terapie per l'osteoporosi). A 36 mesi è stata documentata una riduzione del 41% del rischio di frattura di femore (RR 0.59 [95% CI: 0.42-0.83]; $p=0.002$) con l'acido zoledronico *versus* placebo (39).

Nello studio TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) sono stati indagati gli effetti antifratturativi del ranelato di stronzio (40). Anche se, rispetto al placebo, il ranelato di stronzio non riduce il rischio di frattura di femore nell'insieme della popolazione dello studio, si è constatata dopo 36 mesi di terapia una riduzione del 36% delle fratture di femore (RR 0.64 [95% CI: 0.41-0.98]; $p=0.046$) nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio di frattura di femore (età ≥ 74 anni, con BMD a livello del collo femorale ≤ -3 DS) (41). La riduzione del rischio persisteva al 5° anno nella popolazione ad alto rischio (42).

In conclusione, vi sono evidenze che alendronato, risedronato e acido zoledronico riducono il rischio di frattura di femore in donne con osteoporosi accertata e, relativamente al ranelato di stronzio, nella coorte di pazienti ad alto rischio di frattura di femore. L'acido zoledronico è l'unico bisfosfonato che si sia dimostrato in grado di ridurre il rischio di frattura di femore in donne in postmenopausa senza fratture vertebrali prevalenti.

Trattamento farmacologico dell'osteoporosi dopo una frattura di femore

In pazienti con pregressa frattura di femore il rischio di una nuova frattura osteoporotica è 2.5 volte superiore a quello di soggetti della sessa fascia di età che non hanno sofferto in passato di una frattura di femore (43). L'incremento del rischio fratturativo si associa a un aumento della morbilità e dei costi di gestione dei pazienti con frattura di femore. Ciononostante, un numero esiguo di pazienti è valutato e trattato per l'osteoporosi dopo una frattura di femore (44-46). Inoltre, pochi sono i dati disponibili che possano guidare il trattamento post-frattura e ciò è in parte dovuto al fatto che i pazienti con frattura di femore sono fragili, anziani e rappresentano quindi un problema nel disegno di uno studio clinico controllato (47). Ad oggi un solo studio, l'HORIZON Recurrent Fracture Trial (RFT), ha valutato efficacia e sicurezza di un trattamento dell'osteoporosi (acido zoledronico) in uomini e donne sottoposti a recente intervento chirurgico per frattura di femore (48). Questo paragrafo è una sintesi di questo specifico studio (48).

L'HORIZON Recurrent Fracture Trial era uno studio clinico placebo-controllato, in doppio cieco, randomizzato, basato sull'accertamento dell'evento, della durata di 3 anni, che ha arruolato 2.127 tra uomini e donne, afferenti a 148 centri clinici di 23 paesi. I partecipanti avevano un'età ≥ 50 anni ed erano sottoposti a controlli ambulatoriali prima della frattura di femore. Essi sono stati randomizzati a un'unica infusione annuale di 5 mg di acido zoledronico o di placebo; tutti assumevano inoltre, per 90 giorni dopo il trattamento chirurgico, 1.000-1.500 mg/die di calcio e 800-12.000 UI/die di vitamina D. Obiettivo primario era

la riduzione della percentuale di nuove fratture cliniche dopo un intervento chirurgico realizzato per frattura di femore da trauma di bassa intensità. Gli obiettivi secondari comprendevano la riduzione delle fratture vertebrali cliniche e del rischio di fratture di femore e non vertebrali (48).

Nell'arco di 3 anni, l'acido zoledronico alla dose di 5 mg ha significativamente ridotto il rischio cumulativo di fratture cliniche di ogni tipo, delle fratture cliniche vertebrali e di quelle non ver-

tebrali, rispettivamente del 35%, del 46% e del 27% (Figura 2). Il rischio di fratture di femore si è ridotto del 30%, dato comunque non statisticamente significativo a causa del basso numero di eventi registrati (48).

L'HORIZON è stato inoltre il primo studio a dimostrare una riduzione della mortalità correlata a una terapia anti-osteoporosi dopo frattura di femore. Al termine dei tre anni dello studio, la mortalità per tutte le cause si è ridotta del 28% (Figura 3) nel

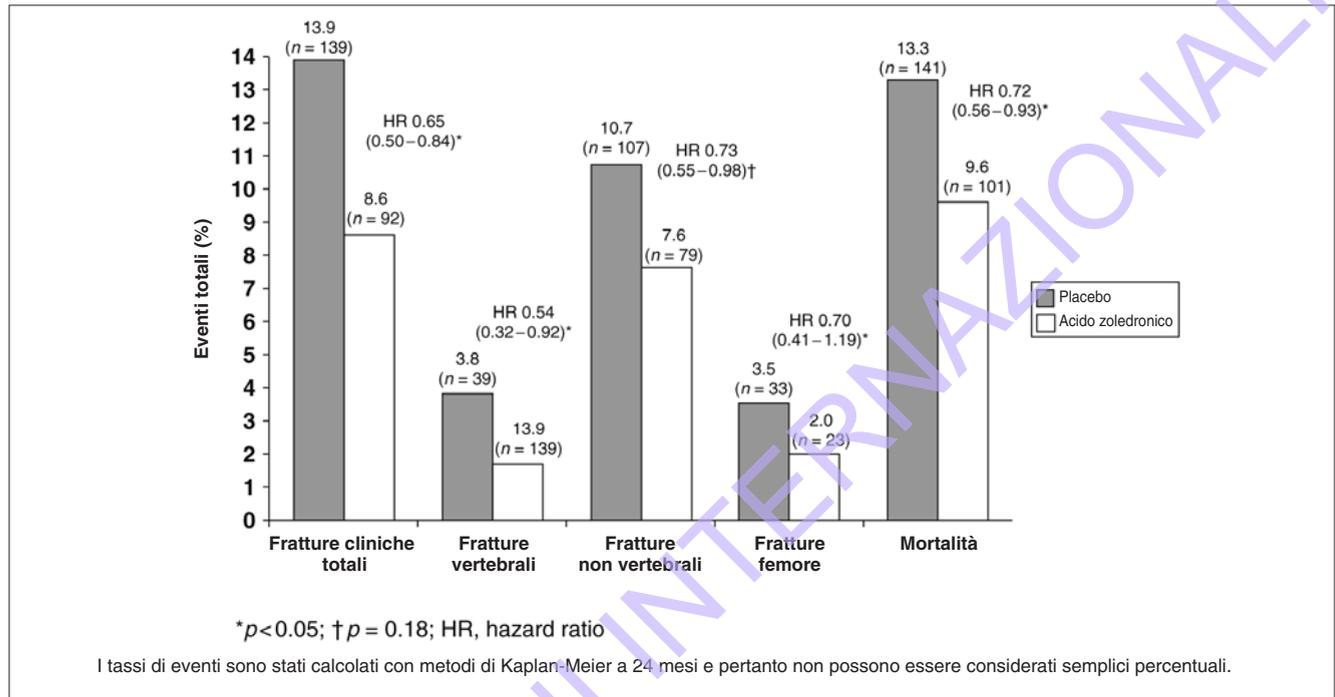


Figura 2 - Tassi di fratture cliniche e di mortalità nei gruppi dello studio HORIZON-RFT (48). Riprodotta da O. Bruyere et al., 2008. Adattata con permesso da: Informa Healthcare, Current Medical Research Opinion, Copyright 2008.

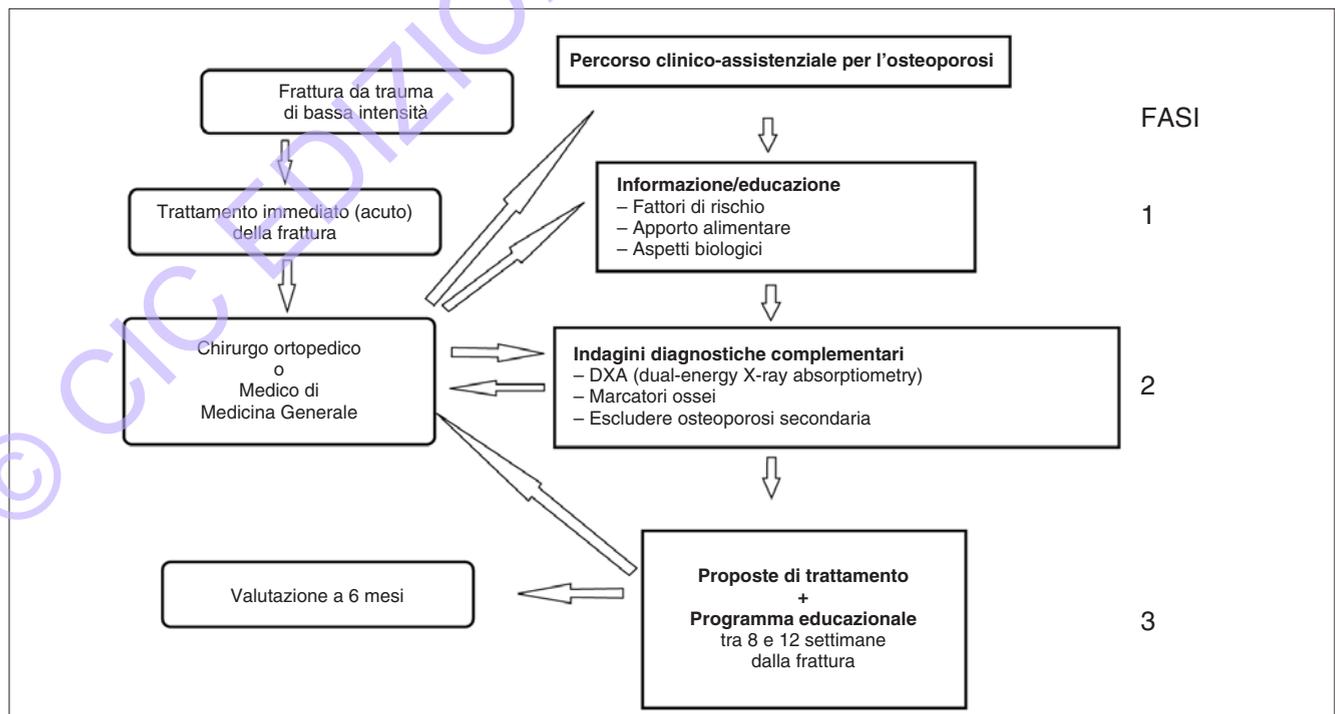


Figura 3 - Schema dell'OCP (Osteoporosis Clinical Pathway) (86), riprodotto per gentile concessione di Springer Science e Business Media. Riprodotta da O. Bruyere et al., 2008. Adattata con permesso da: Informa Healthcare, Current Medical Research Opinion, Copyright 2008.

gruppo acido zoledronico rispetto al placebo (48). Gli Autori dello studio hanno ipotizzato che questo dato possa essere dovuto almeno in parte alla riduzione di nuove fratture di femore successive alla prima; sono necessari tuttavia ulteriori studi per comprendere meglio i motivi della riduzione del rischio di morte, riduzione che è verosimilmente multifattoriale (48). L'acido zoledronico alla dose di 5 mg è stato in genere ben tollerato con incidenze sovrapponibili di eventi avversi (82.3% per acido zoledronico vs. 80.6% per placebo) di eventi avversi gravi (38.3% per acido zoledronico vs. 41.2% per placebo). Tra gli eventi avversi gravi, un minor numero di pazienti in terapia con acido zoledronico ha manifestato fibrillazione atriale (n=12, 1.1%) rispetto al gruppo placebo (n=14, 1.3%; p=0.84). Non si sono documentati effetti a lungo termine sulla funzionalità renale, con pochi casi di ipocalcemia e nessun caso di osteonecrosi mascellare (48).

Aspetti nutrizionali nella gestione delle fratture di femore

La malnutrizione è comune negli anziani, in particolare nei soggetti ospedalizzati o ricoverati in case di riposo. È questo un ulteriore problema nei pazienti con frattura di femore, molti dei quali necessitano appunto di ospedalizzazione o di ricovero in case di riposo (49-51).

Un regime nutrizionale corretto è essenziale nei pazienti con frattura di femore sia per favorire la riparazione ossea sia per prevenire nuove cadute. Deficit di vitamina D e deficit di apporto proteico possono avere un impatto su cadute e massa ossea. Grave ipovitaminosi D (livelli sierici < 30 nmol/L) è frequente nei pazienti con frattura di femore (52). La funzionalità neuromuscolare è influenzata dalle concentrazioni di vitamina D e i pazienti con bassi livelli sierici di vitamina D camminano con più lentezza e impiegano più tempo per alzarsi (53). Dopo una frattura di femore, i pazienti con livelli di vitamina D più elevati (> 22 nmol/L) hanno un decorso migliore relativamente alla funzionalità degli arti inferiori e meno probabilità di cadere (54). Supplementi di vitamina D (fino a raggiungere livelli sierici > 60 nmol/L) correlano nei pazienti con frattura di femore con una riduzione delle cadute e un incremento della BMD femorale (55, 56). La vitamina D è dunque importante nella frattura di femore, per i risultati e probabilmente anche per la possibilità di una nuova frattura. Per ottenere un adeguato bilancio del calcio e prevenire la perdita ossea e le cadute, i pazienti anziani possono ottenere sostanziali benefici dalla somministrazione quotidiana di 800 UI di vitamina D e 1.000-1.200 mg di calcio (57, 58).

Nei soggetti con ridotti apporti proteici i livelli di IGF-1 (insulin-like growth factor-1) sono ridotti; ne consegue una riduzione della massa ossea e muscolare, con un marcato incremento del rischio di fratture e di cadute (59). L'effetto di supplementi proteici sul rischio fratturativo in fase di riabilitazione post-frattura di femore è stato studiato in numerosi studi. In uno, in particolare, ai pazienti è stato somministrato, 10 giorni dopo la frattura, un supplemento proteico (20 g/die), in associazione a vitamina D per via iniettiva (200.000 UI) e calcio (500 mg/die), o placebo isocalorico (60). Al follow-up a 6 mesi, nei pazienti che assumevano il supplemento proteico i livelli sierici di IGF-1 sono aumentati rispetto al placebo. In un altro studio, si è avuto un incremento delle concentrazioni di IGF-1, fino al raggiungimento del plateau, già nei primi 7 giorni di assunzione del supplemento proteico, a dimostrazione che una precoce supplementazione proteica apporta beneficio e che essa non deve necessariamente essere protratta per lungo tempo (61). Altri studi hanno dimostrato che i supplementi proteici hanno effetti favorevoli sulla BMD del femore prossimale e sul tasso di fratture vertebrali (60) e anche sul decorso clinico (62) e sulla durata della riabilitazione intra-ospedaliera (60).

Le evidenze confermano dunque l'importanza di identificare i

pazienti con frattura di femore malnutriti e di assicurare ad essi appropriati supplementi nutrizionali già dopo 10 giorni dalla frattura con lo scopo di ottimizzare la riabilitazione (60, 61). I pazienti malnutriti possono essere identificati attraverso la misurazione dello spessore delle pliche cutanee o la presenza di ipoalbuminemia.

Riabilitazione dopo una frattura di femore

La maggioranza dei pazienti con frattura di femore è anziana e necessita di trattamento intensivo di riabilitazione per migliorare percentuali di sopravvivenza e disabilità funzionali. È stato infatti dimostrato che mortalità e disabilità funzionali nei pazienti con frattura di femore sono condizionate da una serie di fattori tra i quali uno stato mentale deteriorato, limitate capacità funzionali prima della frattura, la prassi della struttura di ricovero per quanto riguarda la dimissione, un'età superiore agli 80 anni e il sesso (63). La persistenza del dolore è strettamente correlata con una riduzione della funzionalità sociale e di quella operativa, conseguenza di depressione e capacità fisiche; il controllo del dolore migliora lo stato funzionale dopo frattura di femore (64).

Prevenzione delle cadute

Le cadute sono tra i più comuni problemi geriatrici e possono compromettere gravemente l'autonomia degli anziani. Le cadute incrementano di 10 volte il rischio di frattura in soggetti con osteopenia od osteoporosi (65). La paura di cadere è uno dei più importanti fattori che condizionano il recupero funzionale nella popolazione geriatrica dopo la chirurgia dell'anca (66); il 16% dei soggetti con tendenza alle cadute limita la propria attività proprio per la paura di cadere e il 30% riduce la partecipazione ad attività sociali (67, 68). Tuttavia, allo stato attuale sono relativamente scarse evidenze robuste che le strategie mirate a ridurre il rischio di cadute abbiano influenza sul rischio di nuove fratture. La gran parte delle attuali raccomandazioni si basa infatti su opinioni di esperti più che su studi clinici controllati randomizzati. Poiché questo è un argomento importante, è opportuno discutere degli studi clinici sulla prevenzione delle cadute. Sono state infatti analizzate diverse procedure di intervento ma resta non chiaro quale sia la strategia più efficace o quella con il miglior rapporto costo/efficacia. L'approccio migliore alla prevenzione delle cadute è verosimilmente una valutazione multifattoriale del rischio di cadute in combinazione con programmi di esercizi sotto la supervisione di un esperto. Potenzialmente questi programmi di prevenzione delle cadute sono altamente costo-efficaci e di beneficio per gli anziani con frattura di femore.

Le strategie di prevenzione delle cadute prevedono informazione/educazione su come ridurre il rischio di caduta per i gruppi di soggetti ad alto rischio e i pazienti che hanno già avuto una frattura. La raccolta dell'anamnesi per cadute nell'ultimo anno e test per documentare disturbi della deambulazione e dell'equilibrio dovrebbero essere effettuati nei pazienti ricoverati per frattura di femore. Il rischio di cadere nei 6 mesi successivi alla chirurgia per frattura di femore può essere facilmente stimato calcolando i tempi di esecuzione del cosiddetto test "alzati e cammina" (test 'up and go', TUG) (69), che prevede importanti esercizi di valutazione della mobilità, quali alzarsi e sedersi, camminare, girare su se stessi e fermarsi. Sono molti i fattori di rischio di cadute modificabili (Tabella II) e gli interventi devono essere focalizzati a ridurre simultaneamente più fattori di rischio (70). L'equilibrio è il fattore più importante da migliorare. Devono essere programmate anche strategie mirate a preservare o incrementare la forza muscolare.

Alcune evidenze confermano la validità delle raccomandazioni di esercizi e addestramento per ridurre il rischio di cadere; tuttavia, il tipo, la durata e la loro intensità ottimali restano impre-

Tabella II - Fattori di rischio per cadute modificabili.

Fattori di rischio per cadute modificabili

- Situazioni di rischio accidentali/ambientali
- Farmaci
- Mobilità limitata
- Attività fisica ridotta
- Debolezza muscolare
- Difficoltà nella deambulazione
- Disturbi dell'equilibrio
- Capogiri/vertigini
- Sincope
- Ipotensione
- Confusione mentale
- Depressione
- Disturbi uditivi
- Incontinenza urinaria

Riprodotta da O. Bruyere et al., 2008. Adattata con permesso da: Informa Healthcare, Current Medical Research Opinion, Copyright 2008.

cisati. Uno studio prospettico randomizzato, in donne con età media di 80 anni, ha dimostrato che, dopo un anno di allenamenti su forza degli arti inferiori ed equilibrio, il numero medio di cadute si è ridotto del 35% rispetto ai controlli (71). Lo studio clinico randomizzato FaME (Falls Management Exercise), che ha arruolato donne di oltre 65 anni di età e anamnesi positiva per cadute frequenti, ha verificato che nei soggetti che per 9 mesi hanno svolto il programma di esercizi programmati (FaME, appunto), il rischio di cadere si è ridotto del 47% rispetto al gruppo di controllo (72). Supplementi di vitamina D, a un dosaggio di almeno 800 UI/die, migliorano le oscillazioni posturali negli anziani (73) e riducono il rischio di cadute in uomini e donne che vivono in comunità (74-76).

I pazienti in case di riposo spesso ricevono meno attenzione di quelli che vivono in comunità, poiché per essi la qualità delle cure dipende dalle conoscenze su fratture, cadute e prevenzione dell'osteoporosi del personale assistenziale. È importante garantire interventi che migliorino il benessere del paziente e ciò prevede un'educazione permanente del personale coinvolto nella presa in carico degli anziani. Esercizi di gruppo, associati ad altri interventi, quali la revisione periodica dei trattamenti farmacologici e modifiche ambientali, possono ridurre il rischio di cadute e migliorare la mobilità di questi pazienti (77, 78). Anche i vibromassaggi corporei totali hanno dimostrato di essere efficaci nel modificare alcuni fattori di rischio di caduta (deambulazione, equilibrio, test TUG) in pazienti ricoverati in case di riposo (79).

Recupero funzionale

Numerosi studi hanno valutato l'effetto degli interventi di riabilitazione. La reale efficacia di un precoce intervento multidisciplinare specifico per il paziente geriatrico è stata valutata in anziani ospedalizzati per frattura di femore in uno studio controllato randomizzato. Nel gruppo in cui tale specifico intervento è stato realizzato, si sono ridotte mortalità ospedaliera e complicanze cliniche e in un numero maggiore di pazienti si è avuto un parziale recupero funzionale rispetto a soggetti sottoposti alle usuali cure (57% versus 44%, $p=0.03$) (80). Un altro studio in 20 adulti anziani (81 ± 7 anni di età) con frattura di femore ha verificato l'effetto sulla funzionalità cardiorespiratoria di esercizi di potenziamento della parte superiore del corpo svolti, per cinque volte a settimana, nell'ambito del programma di riabilitazione durante il ricovero ospedaliero (81). Alla dimissione, il gruppo che aveva svolto gli esercizi di allenamento mostrava mobilità ed equilibrio migliori rispetto al gruppo di controllo. Le linee

guida raccomandano la precoce mobilitazione del paziente dopo l'intervento chirurgico sull'anca (primi passi già in I o II giornata postoperatoria), anche se questo può sembrare un approccio 'forzato'. Uno studio ha in effetti dimostrato che la precoce deambulazione dopo chirurgia per frattura di femore rende più rapido il recupero funzionale e determina un maggior numero di dimissioni domiciliari e una minore necessità di cure 'intensive' rispetto a una ripresa tardiva della deambulazione (82). Tuttavia, in una recente analisi Cochrane ha concluso che le evidenze degli studi randomizzati sono ancora insufficienti per confermare l'effettiva efficacia delle diverse strategie di mobilitazione messe in atto nella fase di riabilitazione dopo chirurgia per frattura di femore e che ulteriori ricerche sono necessarie per stabilire i possibili benefici di interventi addizionali (83).

Percorsi clinico-assistenziali nella frattura di femore

Una frattura prevalente è il maggior fattore di rischio di un'ulteriore frattura: donne con pregresse fratture hanno un rischio almeno doppio di successive fratture (femore, vertebre, polso o altro tipo di frattura) rispetto a quelle senza precedenti fratture, e il rischio aumenta con il numero di pregresse fratture (3). Poiché il rischio di fratture può essere ridotto con una gestione clinica appropriata, è di importanza critica individuare e trattare i pazienti ad alto rischio. In realtà, un numero relativamente scarso di donne anziane con fratture vertebrali o di femore è identificato e trattato dai medici curanti (84, 85).

Per migliorare la gestione clinica dei pazienti dopo il trattamento immediato della frattura, sono stati messi a punto percorsi clinico-assistenziali utili per i chirurghi ortopedici. Uno di questi è l'Osteoporosis Clinical Pathway (OCP) elaborato a Ginevra (Figura 3) (86). Tale percorso prevede una collaborazione informativa tra medici di medicina generale e chirurghi ortopedici su approcci diagnostici e terapeutici, attraverso l'interazione con il gruppo multidisciplinare dell'OCP, con lo scopo di promuovere un utilizzo appropriato degli strumenti diagnostici e dei presidi terapeutici, evitando di compromettere la qualità delle cure ed educando pazienti e familiari alla gestione della loro malattia (terapia fisica, stile di vita e dieta). I pazienti con frattura arruolati nel percorso clinico-assistenziale sono stati sottoposti a screening con tecnica DXA (dual-energy X-ray absorptiometry); l'86% aveva bassa BMD o franca osteoporosi. Per il 33% dei pazienti è stata posta indicazione a terapia anti-osteoporotica con supplementi di calcio e vitamina D. Il follow-up a 6 mesi ha confermato che il 63% dei trattamenti raccomandati in questi pazienti è stato effettivamente prescritto. Inoltre, il programma educativo ha avuto un effetto favorevole sull'aderenza dei pazienti con osteoporosi e sulle conoscenze a proposito della malattia in tutti i pazienti (86).

Lo scozzese Glasgow Fracture Liaison Service è un altro percorso clinico-assistenziale validato di concezione analoga all'OCP, che è stato preso a modello da altri centri nel Regno Unito e altrove (87). I suoi obiettivi sono l'identificazione dei pazienti con rischio aumentato di frattura osteoporotica, l'offerta ai pazienti di un'appropriata educazione sull'osteoporosi e il suo trattamento e l'informazione ai medici generici sui corretti interventi. Si è potuto verificare che il programma ha migliorato la consapevolezza dell'importanza delle fratture da fragilità, del follow-up post-frattura e della gestione delle fratture (87).

Conclusioni

La frattura di femore è un problema comune che determina in tutto il mondo morbidità, mortalità e impatto economico di enorme portata. Per limitare questo impatto, è importante non soltanto ridurre il rischio di una prima frattura, ma anche gestire i pazienti in maniera appropriata, così da ridurre i prolungati ef-

fetti negativi sulla qualità di vita e la mortalità associati alla frattura di femore, e prevenire inoltre il verificarsi di altre fratture.

Di fatto sono molto pochi gli studi sugli effetti antifratturativi dei trattamenti farmacologici nelle sottopopolazioni di pazienti con pregressa frattura di femore; è quindi cruciale la necessità di ulteriori ricerche mirate a meglio precisare il trattamento ottimale per prevenire e trattare le fratture di femore. Un unico studio ha valutato l'efficacia del trattamento iniziato dopo che la frattura di femore si è verificata; i risultati indicano che la terapia post-frattura con acido zoledronico correla con una percentuale inferiore di nuove fratture cliniche e di morte per tutte le cause. La gestione appropriata dei pazienti con frattura di femore dovrebbe essere demandata a un gruppo multidisciplinare in grado di assicurare una presa in carico continuativa dal luogo dove si è verificata la lesione, prima e dopo l'intervento chirurgico e durante il programma di riabilitazione con lo scopo ultimo di ottimizzare i risultati ottenibili dal paziente. Oltre a 800 UI di vitamina D e al calcio, sono di vitale importanza un'alimentazione adeguata e l'esercizio fisico; anche un tempestivo trattamento antiosteoporotico può avere effetti favorevoli sul decorso clinico. Gli esercizi vanno svolti con regolarità, con intensità progressiva e per tempi protratti (da 15 settimane a 9 mesi) e devono prevedere componenti mirate a migliorare equilibrio e forza muscolare. Per la prevenzione di nuove cadute si può fare riferimento a percorsi clinico-assistenziali validati, coordinandosi con gruppi multidisciplinari per identificare e trattare i pazienti ad alto rischio.

Va enfatizzato il concetto che, benché la frattura di femore abbia un decorso non favorevole, una gestione appropriata può garantire recupero e sopravvivenza ottimali e ciò deve costituire una priorità dopo l'avvenuta frattura, ad evitare un deterioramento delle condizioni di salute del paziente.

Dichiarazioni

Conflitti di interesse: L'articolo si basa sulle conclusioni del meeting del Working Group dell' European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), svoltosi il 18 aprile 2008 a Cannes (Francia). L'ESCEO è un'organizzazione senza fini di lucro. Alcuni degli Autori hanno ricevuto contributi e/o avuto colloqui formali, partecipato a conferenze, collaborato a studi clinici e fatto parte di comitati di esperti sponsorizzati da diverse industrie farmaceutiche. Gli Autori dichiarano che nessuna industria farmaceutica ha partecipato, né con contributi economici né in altro modo, alla stesura e alla pubblicazione dell'articolo.

L'ESCEO ha sostenuto finanziariamente la collaborazione redazionale di Elinor Washbrook, BioScience Communications, Londra, Regno Unito. Ciascuno degli autori si assume la responsabilità dei contenuti dell'articolo e ha letto e approvato la bozza finale.

Bibliografia

1. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med.* 1997;103:12-17S.
2. Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE. The effect of hip fracture on mortality, hospitalization and functional status: a prospective study. *Am J Public Health.* 1997;87:398-403.
3. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000; 15:721-39.
4. Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, et al. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1935-42.
5. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, et al. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int* 2002;13:731-7.
6. Kanis JA, Johnell O, on behalf of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005;16:220-38.
7. Cooper C, Campion G, Melton 3rd LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
8. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137:1001-5.
9. Autier P, Haentjens P, Bontin J, et al. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. *Belgian Hip Fracture Study Group. Osteoporos Int* 2000;11:373-80.
10. Haentjens P, Autier P, Barette M, et al. The economic cost of hip fractures among elderly women. A one-year, prospective, observational cohort study with matched-pair analysis. *Belgian Hip Fracture Study Group. J Bone Joint Surg Am* 2001;83:493-500.
11. Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caulin F, et al. Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:841-57.
12. Boonen S, Autier P, Barette M, et al. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 2004;15:87-94.
13. Harvey N, Dennison E, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Osteoporosis Rev* 2005;13:1-6.
14. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, et al. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29:517-22.
15. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-44.
16. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Socioeconomic aspects of fracture within universal public healthcare: a nationwide case-control study from Denmark. *Scand J Public Health* 2006;34:371-7.
17. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, et al. Risk factors for hip fractures in a middle-aged population: a study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 2005;16:2185-94.
18. Chevalley T, Guillely E, Herrmann F, et al. First hip fracture risk is higher and occurs at an earlier age in communities with low income. *Osteoporos Int* 2008;19:29-207 (Abstr).
19. Kanis JA, Borgstrom F, de Laet C, et al. Assessment of future risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-9.
20. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
21. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, et al. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993;8:1211-17.
22. Flicker L, Faulkner KG, Hopper JL, et al. Determinants of hip axis length in women aged 10-89 years: a twin study. *Bone* 1996;18: 41-5.
23. Michaëlsson K, Melhus H, Ferm H, et al. Genetic liability to fractures in the elderly. *Arch Intern Med* 2005;165:1825-30.
24. Sun Q, Turner CH. Two inbred rat strains that differ substantially in hip fragility. *Calcif Tissue Int* 2003;72:498-504.
25. Volkman SK, Galecki AT, Burke DT, et al. Quantitative trait loci for femoral size and shape in a genetically heterogeneous mouse population. *J Bone Miner Res* 2003;18:1497-505.
26. Kellie SE, Brody JA: Sex-specific and race specific hip fracture rates. *Am J Public Health.* 1990;80:326-8.
27. Nelson DA, Jacobsen G, Barondess DA, et al. Ethnic differences in regional bone density, hip axis length, and lifestyle variables among healthy black and white men. *J Bone Miner Res.* 1995;10: 782-7.
28. Yan L, Zhou B, Prentice A, et al. Epidemiological study of hip fracture in Shenyang, People's Republic of China. *Bone.* 1999;24:151-5.
29. Yan L. Does hip strength analysis explain the lower incidence of hip fracture in the People's Republic of China? *Bone.* 2004;34: 584-8.

30. Graafmans WC, Lips P, Ooms ME, et al. The effect of vitamin D supplementation on the bone mineral density of the femoral neck is associated with vitamin D receptor genotype. *J Bone Miner Res* 1997;12:1241-5.
31. Beavan S, Prentice A, Dibba B, et al. Polymorphism of the collagen type I alpha1 gene and ethnic differences in hip-fracture rates. *N Engl J Med* 1998;339:351-2.
32. Cauley JA, Zmuda JM, Yaffe K, et al. Apolipoprotein E polymorphism: a new genetic marker of hip fracture risk – the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14:1175-81.
33. Shen H, Long J-R, Xiong D-H, et al. Mapping quantitative trait loci for cross-sectional geometry at the femoral neck. *J Bone Miner Res* 2005;20:1973-82.
34. Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Ageing* 2008;37:173-8.
35. Black DM, Cummings SR, Karf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
36. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
37. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18:25-34.
38. Reginster JY, Blumentals W, Barr C, et al. Fracture efficacy of monthly ibandronate and weekly bisphosphonate therapy: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int* 2008;19:S9.
39. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
40. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):66-73.
41. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 2816-22.
42. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1687-95.
43. Colon-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fracture: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int* 2003;14:879-83.
44. Gardner MJ, Brophy RH, Demetrakopoulos D, et al. Interventions to improve osteoporosis treatment following hip fracture: a prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:3-7.
45. Solomon DH, Finkelstein JS, Katz JH, et al. Underuse of osteoporosis medications in elderly patients with fractures. *Am J Med* 2003;115:398-400.
46. Colon-Emeric CS, Lyles KW, House P, et al. Randomized trial to improve fracture prevention in nursing home residents. *Am J Med* 2007;120:886-92.
47. Boonen S, Rosen C, Bouillon R, et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 1593-9.
48. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
49. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology*. 1994;(Suppl 2):15-59.
50. Reuben DB, Greendale GA, Harrison GG. Nutrition screening in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:415-25.
51. Rubenstein LZ, Harker J, Guigoz Y, et al. Comprehensive geriatric assessment (CGA) and the MNA: an overview of CGA, nutritional assessment, and development of a shortened version of the MNA. In: Vellas B, Garry PJ, Guigoz Y. *Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly*. Nestlé Workshop Series Clinical & Performance Programme, Vol 1. Basel: Nestlé, 1999:101-16.
52. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 2008;42:597-602.
53. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or 1/460 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-8.
54. Leboff MS, Hawkes WG, Glowacki J, et al. Vitamin D-deficiency and post-fracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fractures. *Osteoporos Int* 2008 Mar 29 [Epub ahead of print].
55. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
56. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Barrett JA, et al. Effect of seasonality and weather on fracture risk in individuals 65 years and older. *Osteoporos Int* 2007;18:1225-33.
57. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, et al. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis -a clinical update. *J Intern Med* 2006;259:539-52.
58. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
59. Rizzoli R, Ammann P, Chevalley T, et al. Protein intake and bone disorders in the elderly. *Joint Bone Spine* 2001;68:383-92.
60. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:801-9.
61. Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, et al. Early response of serum IGF-1 to oral protein supplements in elderly women with a recent hip fracture. *J Nutr Health Aging* 2006;10:347.
62. Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, et al. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr* 1992;11:519-25.
63. Alegro-Lopez J, Cordero-Guevara J, Alonso-Valdivielso JL, et al. Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. *Osteoporos Int* 2005;16:729-36.
64. Williams CS, Tinetti ME, Kasl SV, et al. The role of pain in the recovery of instrumental and social functioning after hip fracture. *J Aging Health* 2006;18:743-62.
65. Geusens P, Autier P, Boonen S, et al. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:903-6
66. Oude Voshaar RC, Banerjee S, Horan M, et al. Fear of falling more important than pain and depression for functional recovery after surgery for hip fracture in older people. *Psychol Med* 2006; 36:1635-45.
67. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol* 1991;5:164-70.
68. Yardley L, Beyer N, Hauer K, et al. Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age Ageing* 2005;34:614-19.
69. Kristensen MT, Foss NB, Kehlet H. Timed 'Up & Go' Test as a predictor of falls within 6 months after hip fracture surgery. *Phys Ther* 2007;87:24-30.
70. Sjösten NM, Salonoja M, Piirtola M, et al. A multifactorial fall prevention programme in home-dwelling elderly people: a randomized-controlled trial. *Public Health* 2007;121:308-18.
71. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, et al. Falls prevention over 2 years: a randomized controlled trial in women 80 years and older. *Age Ageing* 1999;28:513-18.
72. Skelton DA, Dinan SM, Campbell M, et al. FaME (Falls Management Exercise): an RCT on the effects of a 9-month group exercise programme in frequently falling community dwelling women age 65 and over. *J Aging Phys Act* 2004;12:457-8.

73. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113-18.
74. Runge M, Schacht E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5:127-34.
75. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:230-6.
76. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006;166:424-30.
77. Becker C, Kron M, Lindemann U, et al. Effectiveness of a multifaceted intervention on falls in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:306-13.
78. Jensen J, Nyberg L, Rosendahl E, et al. Effects of a fall prevention program including exercise on mobility and falls in frail older people living in residential care facilities. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:283-92.
79. Bruyere O, Wuidart MA, Di Palma E, et al. Controlled whole body vibration to decrease fall risk and improve health-related quality of life of nursing home residents. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:303-7.
80. Vidàn M, Serra JA, Moreno C, et al. Efficacy of a comprehensive geriatric intervention in older patients hospitalized for hip fracture: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1476-82.
81. Mendelsohn ME, Overend TJ, Connelly DM, et al. Improvement in aerobic fitness during rehabilitation after hip fracture. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:609-17.
82. Oldmeadow LB, Edwards ER, Kimmel LA, et al. No rest for the wounded: early ambulation after hip surgery accelerates recovery. *ANZ J Surg* 2006;76:607-11.
83. Handoll, HH, Sherrington, C. *Cochrane Database of Systematic Reviews (online)* (1) CD 001704 (2007).
84. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, et al. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000;11:577-82.
85. Andrade SE, Majumdar SR, Chan KA, et al. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. *Arch Intern Med* 2003;163:2052-7.
86. Chevalley T, Hoffmeyer P, Bonjour JP, et al. An osteoporosis clinical pathway for the medical management of patients with low-trauma fracture. *Osteoporos Int* 2002;13:450-5.
87. 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;14:1028-34.