

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Πρωτόκολλο αντιοστεοπορωτικής αγωγής σε ασθενείς με κατάγματα
ευθραυστότητας: εφαρμογή και αποτελεσματικότητα

Ιωάννης Ι. Δασκαλάκης

Ηράκλειο Κρήτης, Απρίλιος 2024

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: Θεόδωρος Τσσουνίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής

Συνεπιβλέποντες: Γεώργιος Κοντάκης, Καθηγητής Ορθοπαιδικής

Απόστολος Καραντάνας, Καθηγητής Ακτινολογίας

Πρόλογος

Η δευτερογενής πρόληψη των καταγμάτων είναι ένα εξαιρετικά σημαντικό μέρος της θεραπείας των ασθενών με κατάγματα χαμηλής βίας. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εφαρμογή του αλγορίθμου δευτερογενούς πρόληψης καταγμάτων του οργανισμού Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO), ο οποίος σχεδιάστηκε για την χρήση αποκλειστικά από χειρουργούς, και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν ότι ο αλγόριθμος είναι ένα εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο το οποίο δύναται να βελτιώσει την δευτερογενή πρόληψη των καταγμάτων.

Η διεκπεραίωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής βασίστηκε σε μεγάλο βαθμό στην υποστήριξη κάποιων ανθρώπων, η οποία ήταν καθοριστικής σημασίας. Αρχικά, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον επιβλέποντα μου και Αναπληρωτή Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Θεόδωρο Τοσουνίδη, για την καθοδήγηση του όλη την πορεία της διατριβής αλλά και τις ευκαιρίες τις οποίες μου προσέφερε καθ' όλη την διάρκεια της ειδικότητας μου στην Ορθοπαιδικής και Τραυματολογία. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Ακτινολογίας κ. Απόστολο Καραντάνα για την συνεισφορά του στην διενέργεια της παρούσας μελέτης μέσω της καθοδήγησης του και μέσω της παραχώρησης ενός μέρους του εβδομαδιαίου χρόνου του Τμήματος Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας του Εργαστηρίου Ιατρικής Απεικόνισης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου για τις ανάγκες της μελέτης, και τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Γεώργιο Κοντάκη για την υποστήριξη του στην διενέργεια της παρούσας μελέτη και σε όλη την διάρκεια της ειδικότητας μου στην Ορθοπαιδική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Αναπληρωτή Καθηγητή Βιοστατιστικής κ. Ευάγγελο Κριτσωτάκη για την πολύτιμη συνεισφορά του στην επεξεργασία των δεδομένων της παρούσας μελέτης. Ακόμα ήθελα να ευχαριστήσω το προσωπικό του Τμήματος Ιατρικής Απεικόνισης για την εξαιρετική συνεργασία και την συμβολή στην διενέργεια των απαραίτητων εξετάσεων στα πλαίσια της μελέτης. Τέλος, για την απεριόριστη υποστήριξη που μου προσέφερε σε όλη την διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής ευχαριστώ την αγαπημένη μου Καλλιόπη.

Στην οικογένεια μου

Στους δασκάλους μου

Στην αγαπημένη μου Καλλιόπη

Πίνακας περιεχομένων

1.	Πρόλογος	σελ. 3
2.	Πίνακας περιεχομένων	σελ. 5-7
3.	Ευρετήριο πινάκων	σελ. 7
4.	Ευρετήριο εικόνων	σελ. 8
5.	Περίληψη	σελ. 9-10
6.	Abstract	σελ. 11-12

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.	Οστεοπόρωση-εισαγωγή	σελ. 13
8.	Οστικός μεταβολισμός	σελ. 14-16
9.	Παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης	σελ. 16-18
10.	Διάγνωση της οστεοπόρωσης	σελ. 18-21
11.	Θεραπεία της οστεοπόρωσης	σελ. 22-25
12.	Κατάγματα χαμηλής βίας	σελ. 26-31
13.	Κατάγματα ισχίου	σελ. 31-33
14.	Επίπτωση δεύτερου κατάγματος	σελ. 33-35
15.	Δευτερογενής πρόληψη των καταγμάτων	σελ. 35-46
16.	Αλγόριθμος δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων	σελ. 47-53

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

17. Σκοπός σελ. 54

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

18. Σχεδιασμός μελέτης σελ. 54-56
19. Δείγμα της μελέτης σελ. 56-57
20. Διαχείριση ασθενών σελ. 58
21. Μεταβλητές έκβασης σελ. 59
22. Στατιστική ανάλυση σελ. 59-60

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

23. Χειρουργικές παρεμβάσεις σελ. 60-61
24. Επιπλοκές σελ. 61
25. Χορήγηση αντιοστεοπορωτικής θεραπείας σελ. 61-63
26. Συμμόρφωση με την θεραπεία σελ. 64-68
27. Δεύτερο κάταγμα σελ. 69-70
28. Θνητότητα σελ. 71-73
29. Συζήτηση σελ. 73-85
30. Συμπεράσματα σελ. 86
31. Βιβλιογραφία σελ.87-114

Ευρετήριο πινάκων

Πίνακας 1	Ταξινόμηση της οστεοπόρωσης με βάση την οστική πυκνότητα	σελ. 20
Πίνακας 2	Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καταγμάτων χαμηλής βίας	σελ. 31
Πίνακας 3	Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση δεύτερου κατάγματος	σελ. 36
Πίνακας 4	Δημογραφικά στοιχεία των στοιχείων και άλλοι παράγοντες	σελ. 57
Πίνακας 5	Κατανομή των 4 ειδών της θεραπείας	σελ. 62
Πίνακας 6	Αποτελέσματα της ανάλυσης Kaplan-Meier για την πιθανότητα συμμόρφωσης με τα διαφορετικά είδη θεραπείας σε διαφορετικές χρονικές στιγμές από την έναρξη	σελ. 65
Πίνακας 7	Αποτελέσματα της ανάλυσης Kaplan-Meier για την πιθανότητα συμμόρφωσης με την θεραπεία σε διαφορετικά χρονικά σημεία από την έναρξη	σελ. 66
Πίνακας 8	Αποτελέσματα του πολυμεταβλητού μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox, το οποίο υπολογίζει το πηλίκo κινδύνου διακοπής αντιοστεοπορωτικής θεραπείας σε σχέση με το είδος της θεραπείας και άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών	σελ. 67
Πίνακας 8	Σύγκριση χαρακτηριστικών μεταξύ συμμορφωμένων και μη-συμμορφωμένων ασθενών	σελ. 68
Πίνακας 9	Αποτελέσματα του πολυμεταβλητού μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox, το οποίο υπολογίζει το πηλίκo κινδύνου διακοπής αντιοστεοπορωτικής θεραπείας σε σχέση με το είδος της θεραπείας και άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών.	σελ. 70
Πίνακας10	Σύνοψη των αποτελεσμάτων της μελέτης.	σελ. 72

Ευρετήριο εικόνων

Εικόνα 1	Σύνοψη του κύκλου οστικής ανακατασκευής και της ρύθμισης του.	σελ. 16
Εικόνα 2	Οστική μικροαρχιτεκτονική του φυσιολογικού και οστεοπορωτικού οστού	σελ. 18
Εικόνα 3	Αλγόριθμος δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων	σελ. 53
Εικόνα 4	Διάγραμμα ροής της συλλογής του δείγματος των ασθενών	σελ. 63
Εικόνα 5	Διάγραμμα ροής της κατανομής των θεραπειών που συνταγογραφήθηκαν στους ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή για την οστεοπόρωση κατά την εισαγωγή	σελ. 63
Εικόνα 6	Διάγραμμα ροής της κατανομής των θεραπειών που συνταγογραφήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή για την οστεοπόρωση κατά την εισαγωγή	σελ. 63
Εικόνα 7	Ανάλυση Kaplan-Meier της συμμόρφωσης με την θεραπεία	σελ. 64
Εικόνα 8	Ανάλυση Kaplan-Meier της συμμόρφωσης με την θεραπεία με βάση το είδος της θεραπείας.	σελ. 65
Εικόνα 9	Συνολική επίπτωση του δεύτερου κατάγματος και θανάτου σε σχέση με την συμμόρφωση	σελ. 71
Εικόνα 10	Συνολική επίπτωση του δεύτερου κατάγματος και θανάτου σε σχέση με το είδος της θεραπείας.	σελ. 72

Περίληψη

Υπόβαθρο: Η οστεοπόρωση και τα κατάγματα χαμηλής βίας αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για την δημόσια υγεία, με 9 εκ. κατάγματα να λαμβάνουν χώρα παγκοσμίως. Ένα κάταγμα χαμηλής βίας αποτελεί τον σημαντικότερο προβλεπτικό παράγοντα για επόμενα κατάγματα, με τον κίνδυνο να είναι 85% αυξημένος χωρίς την κατάλληλη αντιοστεοπορωτική αγωγή. Τα κατάγματα ισχίου αποτελούν τα κατάγματα με τις σημαντικότερες επιπτώσεις στους ασθενείς, καθώς απαιτούν χειρουργική αντιμετώπιση και μεγάλο ποσοστό των ασθενών δεν ανακτά ποτέ το επίπεδο κινητικότητας προ του κατάγματος. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο δεύτερου κατάγματος ισχίου τα επόμενα έτη. Ωστόσο, παρά την γνωστή υψηλή επίπτωση του δεύτερου κατάγματος, τα ποσοστά θεραπείας της οστεοπόρωσης μετά το πρώτο κάταγμα παραμένουν πολύ χαμηλά. Για την βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων, 2 μηχανισμοί έχουν περιγραφεί, η υπηρεσία ελέγχου καταγμάτων και τα προγράμματα ορθογριατρικής συν-φροντίδας. Παρόλο που και οι 2 μηχανισμοί είναι επιτυχημένοι, η εφαρμογή τους περιορίζεται από οικονομικούς παράγοντες των συστημάτων υγείας. Για τον λόγο αυτό, ο οργανισμός Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) πρότεινε έναν αλγόριθμο χορήγησης αντιοστεοπορωτικής θεραπείας ειδικά σχεδιασμένος για ορθοπαιδικούς χειρουργούς, με σκοπό την βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων

Σκοπός της μελέτης: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εφαρμογή του αλγορίθμου του οργανισμού AO σε ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν στο νοσοκομείο λόγω κατάγματος ισχίου, η καταγραφή της συμμόρφωσης των ασθενών με την αγωγή και η σύγκριση της επίπτωσης του δεύτερου κατάγματος μεταξύ συμμορφωμένων και μη-συμμορφωμένων ασθενών

Υλικό και μέθοδοι: Στην μελέτη εισήχθησαν ασθενείς με κατάγματα ισχίου, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Ορθοπαιδική κλινική του Πανεπιστημιακού Ηρακλείου κατά την χρονική περίοδο από το 2020 έως το 2022. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, συνταγογραφήθηκε αντιοστεοπορωτική αγωγή με την χρήση του αλγορίθμου του οργανισμού ΑΟ και ανάλυση παλινδρόμησης Cox χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των κινδύνων της μη-συμμόρφωσης με την θεραπεία και του δεύτερου κατάγματος.

Αποτελέσματα: Στην μελέτη εισήχθησαν 213 ασθενείς με κάταγμα ισχίου. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 17.2 ± 7.1 μήνες. Το ποσοστό συμμόρφωσης των ασθενών με την θεραπεία στα 2 έτη ήταν 58% (95%CI 51 – 65%). Δεύτερο κάταγμα προέκυψε σε 1/126 (0.8%) συμμορφωμένους ασθενείς και 9/87 (11.4%) μη-συμμορφωμένους ασθενείς. Η πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης Cox επιβεβαίωσε ότι η συμμόρφωση με την αγωγή σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο δεύτερου κατάγματος. (cause-specific hazard ratio [csHR] 0.05; 95%CI 0.01 – 0.45; $p = 0.007$)

Συμπεράσματα: Η εφαρμογή του ειδικά σχεδιασμένου για χειρουργούς αλγορίθμου του οργανισμού ΑΟ επιτρέπει την ενδονοσοκομειακή έναρξη της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας, κάτι που οδηγεί σε καλύτερη συμμόρφωση με την θεραπεία και μειωμένη επίπτωση του δεύτερου κατάγματος, συνεπώς ο αλγόριθμος είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την δευτερογενή πρόληψη καταγμάτων.

Abstract

Background: Osteoporosis and fragility fractures are a major health care worldwide, with 9 million fractures occurring per year. Occurrence one fragility fracture is the most significant predictor of secondary fracture incidence. Without appropriate anti-osteoporotic medication, there is an 85% increased risk of secondary fracture incidence. Hip fractures have the most significant impact on patients, as they require surgical treatment and a large percentage of patients never recover their pre-fracture mobility status. Furthermore, hip fracture patients have a significantly increased risk of suffering a second hip fracture within the next few years. Consequently, secondary fracture prevention with prescription of appropriate anti-osteoporotic medication is an essential part of hip fracture treatment. Despite this fact, osteoporosis treatment rates remain significantly low. With the purpose of improving secondary fracture prevention, two models of care have been described, the fracture liaison service and orthogeriatric care programs. Both models are effective, however their implementation is limited by economic factors of health-care systems. For that reason, the Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) implemented a secondary fracture prevention algorithm, specifically designed to be utilized by orthopedic surgeons. The aim of this study is to report the outcomes of the in-hospital application of the AO foundation surgeon-led anti-osteoporotic medication algorithm to patients with hip fractures.

Aim: The aim of this study is prescription of anti-osteoporotic medication to patients hospitalized due to hip fracture using the AO foundation algorithm and determines persistence to medication and investigate secondary fracture incidence in persistent vs non-persistent patients.

Materials and methods: This prospective cohort study followed patients with hip fractures who were treated at the Department of Orthopaedic Surgery of the University Hospital of Heraklion, that is a tertiary referral hospital, during the time period between 2020 and 2022. At discharge, anti-osteoporotic medication according to the AO Foundation algorithm was prescribed to all patients. Persistence to medication and secondary fracture incidence were recorded. Multivariate Cox regression analysis was used to investigate the risks of non-persistence to medication and of secondary fracture.

Results: Two hundred thirteen consecutive patients were included in this study and prospectively followed. Mean follow-up was 17.2 ± 7.1 months. Persistence to medication at 2 years was 58% (95%CI 51 – 65%), of the highest in the contemporary literature. Secondary fracture incidence was significantly lower in the persistent group, as secondary osteoporotic fracture occurred in 1/126 (0.8%) persistent patients and 9/87 (11.4%) non-persistent patients. Multivariable Cox regression analysis confirmed that non-persistence to medication was significantly associated with a lower risk of secondary fracture (cause-specific hazard ratio [csHR] 0.05; 95%CI 0.01 – 0.45; $p = 0.007$) Mortality was lower in the persistent group, however the difference was not statistically significant. (cause-specific HR 0.52; 95% CI 0.16-1.71; $p = 0.281$).

Conclusion: The application of the surgeon-led AO Foundation algorithm enables the in-hospital initiation of anti-osteoporotic treatment, leading to better persistence to medication and decreased incidence of secondary osteoporotic fractures. Therefore, the AO Foundation algorithm is a useful tool for secondary fracture prevention.

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Οστεοπόρωση-εισαγωγή

Η οστεοπόρωση αποτελεί μία νόσο η οποία εντάχθηκε στα επιστημονικά δεδομένα σχετικά πρόσφατα. Ο όρος οστεοπόρωση χρησιμοποιήθηκε για την πρώτη φορά στην Γαλλία το 1820 για την περιγραφή οστών από νεκροτομικές μελέτες, στα οποία είχαν ανευρεθεί κοιλότητες μεγάλου μεγέθους. (1) Ο όρος εισήχθη στην αγγλική ορολογία το 1885, χωρίς να υπάρχει συγκεκριμένος ορισμός, με τον όρος μεταμνησπαυσική οστεοπόρωση να περιγράφεται για πρώτη φορά από τον Fuller Albright το 1940. (2) Κατόπιν μεγάλου αριθμού μελετών και προσπαθειών για ένα παγκόσμιο, ομόφωνο ορισμό της οστεοπόρωσης, ο σκοπός αυτός επετεύχθη το 1993. (3)

Η οστεοπόρωση αποτελεί πολυπαραγοντική, χρόνια μεταβολική πάθηση των οστών η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και διαταραχή της οστικής μικροαρχιτεκτονικής. (4) Αποτελεί την συχνότερη μεταβολική πάθηση των οστών, επηρεάζοντας παγκοσμίως περισσότερα από 200 εκατομμύρια ανθρώπων ανά έτος. (5)

Υπολογίζεται ότι 1 στις 3 γυναίκες και 1 στους 5 άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών θα υποστούν κάταγμα χαμηλής βίας, σχετιζόμενο με την οστεοπόρωση κατά την διάρκεια της ζωής τους. (5) Εκτός από τις κλινικές επιπτώσεις του εξαιρετικά μεγάλου αυτού αριθμού των καταγμάτων για τους ασθενείς, οι οποίοι κατά πλειοψηφία είναι ηλικιωμένοι, η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και των σχετιζόμενων με αυτή καταγμάτων επιφέρει τεράστιο οικονομικό κόστος για τα συστήματα υγείας, το οποίο επί του παρόντος υπολογίζεται στα 6,5 τρισεκατομμύρια δολάρια ετησίως σε Ευρώπη, ΗΠΑ και Καναδά, κόστος το οποίο διαρκώς αυξάνεται. (6)

Οστικός μεταβολισμός

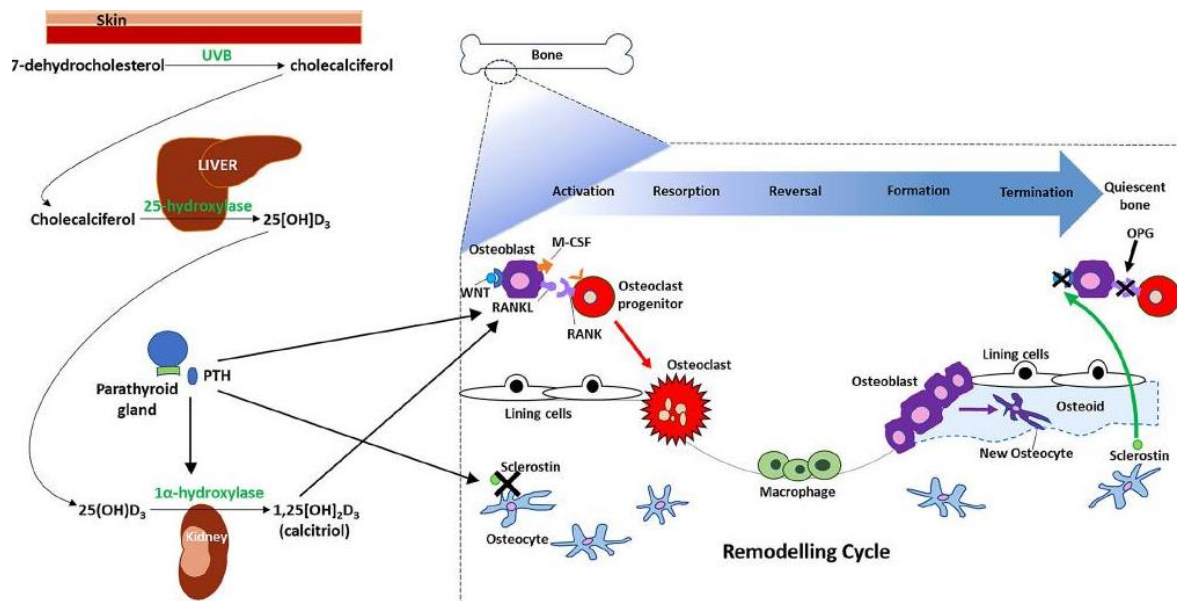
Ο οσίτης ιστός αποτελεί ένα εξειδικευμένο, δυναμικό σύστημα συνδετικού ιστού με πολλαπλές λειτουργίες, το οποίο περιέχει οργανικά και ανόργανα στοιχεία. Το οργανικά στοιχεία του οστού, τα οποία αναφέρονται ως οστεοειδές, αποτελούνται από κολλαγόνο τύπου I και άλλα είδη πρωτεϊνών που δεν περιέχουν κολλαγόνο, όπως γλυκοπρωτεΐνες και γλυκοζαμινογλυκάνες. (7) Τα οργανικά αυτά στοιχεία, σε συνδυασμό με την δράση ορμονών και κυτταροκινών, αλλά και των κυτταρικών στοιχείων του οστού, συμμετέχουν στην ρύθμιση της ομοιόστασης του οστού, δηλαδή την εναπόθεση, την επιμετάλλωση και την ανακατασκευή. (8) Τα ανόργανα στοιχεία του οστού συνιστούν το 70% της οστικής μάζας και αποτελούνται από ασβέστιο και κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, τα οποία προσδίδουν στο οστό χημική και μηχανική σταθερότητα. (9) Η υπόλοιπη οστική μάζα αποτελείται από τα κυτταρικά στοιχεία του οστού, δηλαδή τα οστεοκύτταρα, τα οποία ρυθμίζουν την ομοιόσταση του οστού με βάση τα μηχανικά ερεθίσματα, τους οστεοβλάστες, που είναι υπεύθυνοι για τον σχηματισμό νέου οστού, και τους οστεοβλάστες, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την απορρόφηση οστού. (10)

Τα οργανικά, ανόργανα και κυτταρικά στοιχεία του οστού είναι οργανωμένα σε μονάδες που ονομάζονται οστεώνες. Μακροσκοπικά, αναγνωρίζονται 2 τύποι οστού με βάση την μικροαρχιτεκτονική, το φλοιώδες και το σπογγώδες οστό. Το 80% της οστικής μάζας αποτελείται από φλοιώδες οστό, το οποίο είναι πυκνότερο και διατηρεί την μηχανική αντοχή του οστού, ενώ το υπόλοιπο 20% αποτελείται από σπογγώδες οστό, το οποίο είναι περισσότερο πορώδες και με μεγαλύτερη μεταβολική δραστηριότητα. (8)

Ο οσίτης ιστός υποβάλλεται σε συνεχείς διαδικασίες ανακατασκευής ώστε να διατηρήσει την δομική και μηχανική του ακεραιότητα. Η οστική ανακατασκευή άρχεται κατά την διάρκεια της πρώιμης εμβρυϊκής ζωής και λαμβάνει χώρα διαρκώς ως απόκριση στα φορτία τα οποία δέχεται ο σκελετός. (8) Ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής είναι μία

περίπλοκη διαδικασία η οποία διαιρείται σε 5 φάσεις. Η πρώτη φάση είναι η φάση της ενεργοποίησης, όπου άρχεται ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής με τη λήψη ορμονικών ή μηχανικών ερεθισμάτων. Η δεύτερη φάση είναι η φάση της απορρόφησης, όπου οι ώριμοι οστεοκλάστες εκκρίνουν μεταλλοπρωτεάσες της ενδοκυττάριας ουσίας, οι οποίες διασπούν τόσο τα μεταλλικά όσο και τα οργανικά στοιχεία του οστού. Κατόπιν ακολουθεί η εξαιρετικά σημαντική φάση της αναστροφής, όπου γίνεται σύζευξη της οστεκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Η φάση της αναστροφής άρχεται με την απόπτωση των ώριμων οστεοκλαστών. Κατόπιν στο σημείο ανακατασκευής εισέρχονται οι ώριμοι οστεοβλάστες και προετοιμάζονται για την διαμόρφωση νέου οστού. Κατά την διάρκεια της φάσης διαμόρφωσης, οι οστεοβλάστες εναποθέτουν οστεοειδές στην περιοχή όπου απορροφήθηκε οστό, έως την πλήρωση αυτή. Ο σχηματισμό νέου οστού ολοκληρώνεται καθώς το οστεοειδές σταδιακά επιμεταλλώνεται με την ενσωμάτωση του υδροξυαπατίτη. Η πέμπτη και τελευταία φάση του κύκλου είναι ο τερματισμός, όπου με τη δράση πολλαπλών σηματοδοτικών μονοπατιών η απορρόφηση και ο σχηματισμός οστού εξισώνονται, ενώ η επιμετάλλωση του οστού συνεχίζεται. (11) Ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής συνοψίζεται στην Εικόνα 1.

Ο κύκλος αυτός ρυθμίζεται από πολλαπλά μηχανικά και ορμονικά σήματα. Σημαντικοί συστηματικοί ρυθμιστές αυτού του κύκλου είναι τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα, οι θυρεοειδικές ορμόνες, τα γλυκοκορτικοειδή και η αυξητική ορμόνη. (7) Εκτός τους συστηματικούς ρυθμιστές, υπάρχει και μεγάλος αριθμός τοπικών ρυθμιστών, στους οποίους περιλαμβάνονται κυτταροκίνες, αυξητικοί παράγοντες, σιρτουΐνες, πρωτεϊνικές κινάσες, το μονοπάτι Wnt, η σκληροστίνη και το σύστημα RANK/RANKL/οστεοπροτεγερίνης. (7) Ο ρυθμός ανακατασκευής είναι κατά πολύ υψηλότερος στο σπογγώδες οστό, 26%, σε σχέση με τον ρυθμό 3% στο φλοιώδες οστό. (12) Η διαταραχή του περίπλοκου αυτού συστήματος οδηγεί σε πολλαπλούς τύπους παθολογίας του οστού.



Εικόνα 1: Σύνοψη του κύκλου οστικής ανακατασκευής και της ρύθμισης του. (7)

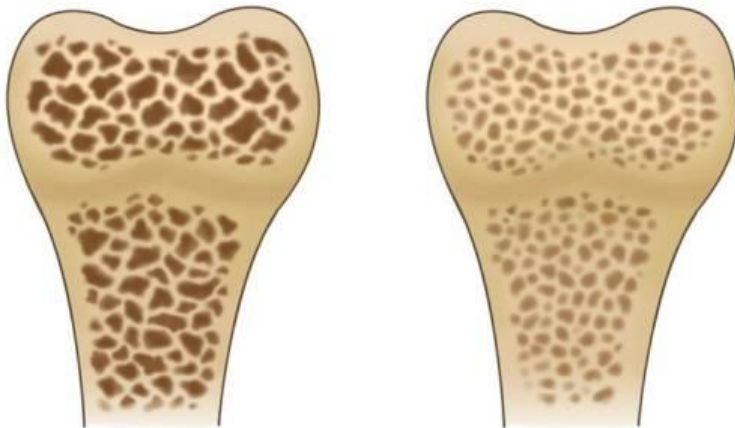
Παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης

Στην οστεοπόρωση, λόγω της αύξησης της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και μείωση της οστεοβλαστικής, αυξάνεται ο ρυθμός οστικής απορρόφησης, ο οποίος υπερβαίνει τον σχηματισμό νέου οστού, με αποτέλεσμα την μείωση της οστικής μάζας και την αλλοίωση της οστικής μικροαρχιτεκτονικής. (7) Η οστεοπόρωση διαχωρίζεται σε 2 τύπους, την πρωτοπαθή και την δευτεροπαθή. Στην πρωτοπαθή οστεοπόρωση δεν ανευρίσκεται κάποιο υποκείμενο αίτιο, και διακρίνεται σε μετεμμηνοπαυσιακή και γεροντική. (8) Η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση εμφανίζεται σε γυναίκες κατά τα πρώτα 5 με 10 έτη μετά την εμμηνόπαυση και οφείλεται στην μείωση των οιστρογόνων. Η μείωση των οιστρογόνων μειώνει την οστεοβλαστική δραστηριότητα και παράλληλα

αυξάνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Επηρεάζεται κυρίως το σπογγώδες οστό, λόγω του υψηλότερου ρυθμού ανακατασκευής, και χαρακτηρίζεται από ταχεία απώλεια οστικής μάζας. Η γεροντική οστεοπόρωση εμφανίζεται σε άνδρες και γυναίκες άνω των 75 ετών και επηρεάζει τόσο το σπογγώδες όσο και το φλοιώδες οστό. (8) Στην δευτεροπαθή οστεοπόρωση ανευρίσκεται κάποια υποκείμενη ενδοκρινολογική διαταραχή ή φαρμακευτική αγωγή υπεύθυνη για την απώλεια οστικής μάζας. Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση συνιστά το 5% των περιπτώσεων οστεοπόρωσης. (13)

Στα πλαίσια της οστεοπόρωσης, εκτός από την μείωση της οστικής μάζας, επηρεάζεται σημαντικά και η οστική μικροαρχιτεκτονική. Το σπογγώδες οστό επηρεάζεται γρηγορότερα λόγω του ταχύτερου ρυθμού ανακατασκευής και του υψηλότερου λόγου επιφάνειας/όγκου. (14) Το πάχος των οστικών δοκίδων μειώνεται σημαντικά, το σχήμα τους γίνεται ραβδοειδές, ενώ επιπλέον αυξάνεται και η ενδιάμεση απόσταση μεταξύ των δοκίδων. (15) Η συνεχιζόμενη απώλεια οστού έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του αριθμού των δοκίδων και της απώλειας των συνδέσεων μεταξύ τους, φαινόμενα τα οποία περαιτέρω διαταράσσουν την μικροαρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού. (16) Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών είναι η μείωση της δύναμης των περιοχών όπου κυριαρχεί το σπογγώδες οστό, όπως οι μεταφύσεις των μακρών οστών και τα σπονδυλικά σώματα. (17) Επιπλέον, η μικροαρχιτεκτονική και του φλοιώδους οστού υφίσταται αλλοιώσεις. Το φλοιώδες οστό συνιστά σημαντικό ποσοστό της συνολικής οστικής μάζας, συνεπώς οι αλλαγές της μικροαρχιτεκτονικής περαιτέρω μειώνουν την δύναμη του οστίτη ιστού. (18) Στο φλοιώδες οστό τα κανάλια του Havers, τα οποία προσφέρουν την επιφάνεια για την δράση των οστεοκλαστών, διευρύνονται και η πορωτικότητα αυξάνεται, συνεπώς αρχίζει να προσομοιάζει την αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της αντοχής και του φλοιώδους οστού. (19) Οι αλλοιώσεις της οστικής μικροαρχιτεκτονικής απεικονίζονται στην Εικόνα 1. (8)

Από την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας έχουν διαπιστωθεί πολλαπλοί προβλεπτικοί παράγοντες για την εμφάνιση οστεοπόρωσης, τόσο αναστρέψιμοι αλλά και μη-αναστρέψιμοι. Αρχικά, η οστεοπόρωση έχει συσχετισθεί με γενετικούς παράγοντες. Οι Καυκάσιοι έχουν την χαμηλότερη οστική μάζα από όλες τις φυλές, ενώ οι Αφρικανοί την υψηλότερη. (20) Επιπλέον, υπάρχει συσχέτιση της οστεοπόρωσης με το φύλο, καθώς η απώλεια της οστικής μάζας άρχεται νωρίτερα στις γυναίκες και προχωράει με ταχύτερο ρυθμό. (21) Εκτός το φύλο, η οστεοπόρωση σχετίζεται επίσης με την ηλικία, και το οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης. (22) Οι αναστρέψιμοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την πρόσληψη αλκοόλ και καφεΐνης, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και το χαμηλό σωματικό βάρος. (23)



Εικόνα 2. Οστική μικροαρχιτεκτονική του φυσιολογικού (δεξιά) και οστεοπορωτικού οστού (αριστερά). Στο φυσιολογικό οστό απεικονίζεται η πυκνή διάταξη των οστικών δοκίδων, ενώ στο οστεοπορωτικό οστό οι δοκίδες είναι λεπτότερες και λιγότερο πυκνές, και συνεπώς το καθιστούν περισσότερο πορώδες. (8)

Διάγνωση της οστεοπόρωσης

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η οστεοπόρωση ορίζεται ως οστική πυκνότητα μικρότερη κατά 2,5 σταθερές αποκλίσεις ή περισσότερο από την μέση οστικής πυκνότητα ενός υγιούς ενήλικα (T-score < -2,5), όπως αυτή μετράται με την μέθοδο απορροφησιμετρίας ακτινών X διπλής ενέργειας (DXA). (24) Οστική πυκνότητα έως μία σταθερή απόκλιση από το φυσιολογικό ορίζεται ως φυσιολογική, ενώ οστική πυκνότητα μικρότερη από 1 έως 2,5 σταθερές αποκλίσεις από το φυσιολογικό ορίζεται ως οστεοπενία. Τέλος, η παρουσία T-score < -2,5 και η ύπαρξη τουλάχιστον ενός κατάγματος χαμηλής βίας ορίζεται ως εγκατεστημένη οστεοπόρωση.

Πέραν της μεθόδου DXA, η οστεοπόρωση μπορεί να διαγνωσθεί με υπερηχογραφικές μεθόδους, ωστόσο το υπερηχογράφημα δεν δύναται να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της νόσου. (12) Μία άλλη μέθοδος είναι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο σπογγώδες και το φλοιώδες οστό με την χρήση υπολογιστικής τομογραφίας. Η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται από αυξημένο κόστος και μεγαλύτερη έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. (25) Τέλος, η διάγνωση της οστεοπόρωσης μπορεί να τεθεί με βιοψία του οστού, η οποία όμως είναι επεμβατική διαδικασία και χρησιμοποιείται μόνο όταν υπάρχει υποψία κακοήθειας. (26)

Ταξινόμηση της οστεοπόρωσης με βάση την οστική πυκνότητα	
T-score > -1	Φυσιολογική οστική πυκνότητα
-2,5 < T-score < -1	Οστεοπενία
T-score < -2,5	Οστεοπόρωση
T-score < -2,5 και παρουσία κατάγματος χαμηλής βίας	Εγκατεστημένη οστεοπόρωση

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της οστεοπόρωσης με βάση την οστική πυκνότητα

Εκτός από τις ακτινολογικές μεθόδους, ο εργαστηριακός έλεγχος προσφέρει πολύτιμες διαγνωστικές πληροφορίες σχετικά με την οστεοπόρωση. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, πέραν του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης απαιτείται ένας αρχικός εργαστηριακός έλεγχος με στόχο τον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης. Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει (27):

- Γενική αίματος
- Ασβέστιο ορού (διορθωμένο με βάση την αλβουμίνη)
- Φώσφορο ορού
- Κρεατινίνη ορού
- Τρανσαμινάσες ορού
- Αλκαλική φωσφατάση ορού (ALP)
- Παραθορμόνη (PTH)
- Θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH)
- Βιταμίνη D

Βάσει του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και των αποτελεσμάτων του ανωτέρου ελέγχου, είναι δυνατόν να απαιτηθεί περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος για την διερεύνηση πιθανών δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης, ο οποίος περιλαμβάνει(27):

- Αντισώματα κατά της ιστικής τρανσγλουταμινάσης
- Επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης ορού
- Ομοκυστεΐνη
- Προλακτίνη
- Τρυπτάση
- Ασβέστιο ούρων 24ωρου
- Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων
- Επίπεδα κορτιζόλης ούρων
- Επίπεδα ισταμίνης ούρων
- Επίπεδα τεστοστερόνης και γοναδοτροπίνης (άνδρες ασθενείς)

Μία ειδική κατηγορία εργαστηριακών εξετάσεων όσον αφορά την διαχείριση της οστεοπόρωσης είναι οι δείκτες οστικού μεταβολισμού (bone turnover markers), οι οποίοι είναι ένζυμα και μη-ένζυμικά πεπτίδια των κυτταρικών και μη-κυτταρικών στοιχείων του οστού. (28) Υπάρχει μεγάλος αριθμός τέτοιων μορίων, τα οποία συμμετέχουν τόσο στην απορρόφηση όσο και στον σχηματισμός νέου οστού, ωστόσο με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες στην καθημερινή κλινική πρακτική χρησιμοποιούνται 2 δείκτες: τα καρβοξυ-τελικά τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I (CTX-1), τα οποία είναι δείκτης οστικής απορρόφησης, και τα αμινοτελικά προπεπτίδια προκολλαγόνου τύπου I (PINP) τα οποία είναι δείκτης οστικού σχηματισμού. (29) Η χρησιμότητα των δεικτών αυτών έγκειται στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αντιοστεοπορωτική αγωγή και στην πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων. (28)

Θεραπεία της οστεοπόρωσης

Τα διαθέσιμα εργαλεία του κλινικού ιατρού για την διαχείριση της οστεοπόρωσης διακρίνονται σε μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις και την χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας όπου αυτή ενδείκνυται. Ο τελικός σκοπός της θεραπείας της οστεοπόρωσης είναι η πρόληψη των κλινικών της εκδηλώσεων, δηλαδή των καταγμάτων χαμηλής βίας. Η πρόληψη των καταγμάτων διαχωρίζεται σε πρωτογενή πρόληψη, δηλαδή την έγκαιρη διενέργεια εργαστηριακού ελέγχου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και την έναρξη θεραπείας προτού οι ασθενείς υποστούν κάποιο κάταγμα, και στην δευτερογενή πρόληψη, η οποία αποτελεί και το αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής, και περιλαμβάνει την έναρξη αντιοστεοπορωτικής αγωγής σε ασθενείς που έχουν υποστεί κάταγμα χαμηλής βίας με στόχο την πρόληψη των επόμενων καταγμάτων.

Η μη-φαρμακευτική θεραπεία της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει παρεμβάσεις τροποποίησης της διατροφής και του τρόπου ζωής των ασθενών. Η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη θερμίδων είναι ένα συχνό πρόβλημα στους ηλικιωμένους. Διατροφή επαρκής σε θερμίδες και πρόσληψη πρωτεϊνών αυξάνει τα επίπεδα του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα Ι, ένα ένζυμο το οποίο έχει θετική επίδραση στην μυοσκελετική υγεία, και οδηγεί σε μείωση της επίπτωσης της απώλειας μυϊκής μάζας και της σαρκοπενίας. (30) Η μελέτη Framingham Osteoporosis Study η οποία διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες ανέδειξε ότι η διατροφή με αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών έχει συνδεθεί με 37% μειωμένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου στους ηλικιωμένους. (31)

Ένα άλλο σημαντικό μέρος της μη-φαρμακευτικής θεραπείας είναι η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D εμφανίζεται στο 30-50% των ηλικιωμένων, λόγω μειωμένης σύνθεσης στο δέρμα, μειωμένης νεφρικής παραγωγής και μειωμένης απορρόφησης από το γαστρεντερικό. (32) Η ανεπάρκεια βιταμίνης D δυσχεραίνει την απορρόφηση του ασβεστίου και οδηγεί σε δευτεροπαθή

υπερπαραθυρεοειδισμό. (33) Η χορήγηση βιταμίνης συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου οδηγεί σε διόρθωση του υπερπαραθυρεοειδισμού, βελτίωση της απορρόφησης του ασβεστίου, μείωση της απορρόφησης οστού, βελτίωση της μετάλλωσης αλλά και πρόληψη των πτώσεων. (32) Επίπεδα βιταμίνης D 30 με 80 nmol/L θεωρούνται επαρκή για την πρόληψη των καταγμάτων, συνεπώς συστήνεται ημερήσια πρόσληψη 800 με 1000 IU βιταμίνης D ημερησίως ώστε να επιτευχθούν επίπεδα της τάξης των 75 nmol/L. (33) Όσον αφορά το ασβέστιο, η χορήγηση 1000 mg ημερησίως είναι επαρκής και ασφαλής, (34) καθώς η λήψη μεγαλύτερης ποσότητας έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. (35)

Η φαρμακευτική θεραπεία της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει έναν αριθμό από διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων. Ενιαίες συστάσεις για όλες τις ομάδες ασθενών δεν υπάρχουν στις κατευθυντήριες οδηγίες, και είναι απαραίτητο το θεραπευτικό σχήμα να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι τα διφωσφονικά, το denosumab, οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων (selective estrogen receptor modulators, SERMs), τα ανάλογα παραθορμόνης και το romosozumab. (11)

Τα διφωσφονικά αποτελούν μία κατηγορία φαρμάκων με αντιοστεοκλαστική δράση και σε πολλές περιπτώσεις αποτελούν την θεραπεία πρώτης γραμμής για την οστεοπόρωση. Τα διφωσφονικά προσδένονται στον υδροξυαπατίτη, στις περιοχές πρόσδεσης των οστεοκλαστών, και αναστέλλουν την δράση τους. (36) Διαχωρίζονται σε 2 κατηγορίες, σε αζωτούχα και μη-αζωτούχα διφωσφονικά. Τα αζωτούχα διφωσφονικά έχουν κατά πολύ μεγαλύτερη αντιοστεκλαστική δράση, συνεπώς αυτή είναι η κατηγορία που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. (37) Τα διφωσφονικά τα οποία χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι η αλεδρονάτη, η ρισενδρονάτη και η ιμπανδρονάτη, τα οποία χορηγούνται από του στόματος, και το ζολενδρονικό οξύ, το οποίο χορηγείται

ενδοφλεβίως. Λόγω της υψηλής συγγένειας πρόσδεσης τους με τον υδροξυαπατίτη, έχουν χρόνο ημίσειας ζωής τουλάχιστον 10 έτη. (36) Όλα τα διφωσφονικά είναι αποτελεσματικά όσον αφορά την αύξηση της οστικής μάζας στις γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, ενώ έχουν αποδεδειγμένο αποτέλεσμα στην πρόληψη των σπονδυλικών και μη-σπονδυλικών καταγμάτων αλλά και των καταγμάτων ισχίου, (38) εκτός από την ιμπαδρονάτη της οποίας η αποτελεσματικότητα αφορά μόνο την πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων. (39) Τα διφωσφονικά έχουν συνδεθεί με διάφορες παρενέργειες, οι οποίες κυρίως αφορούν το γαστρεντερικό όπως γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, και την οστεονέκρωση της κάτω γνάθου της οποίας η επίπτωση είναι σπάνια (λιγότερο από 1 στους 10000 ασθενείς) και αφορά κυρίως τα ενδοφλέβια διφωσφονικά. (38)

Μία άλλη κατηγορία αντιοστεοκλαστικής αγωγής είναι το denosumab, το οποίο είναι μονοκλωνικό αντίσωμα (Ig2) που διαθέτει ικανότητα σύνδεσης υψηλής συγγένειας με τον συνδέτη RANK. Η σύνδεση αυτή παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση του συνδέτη RANK με τον υποδοχέα του, έχοντας ως αποτέλεσμα την αναστολή της διαφοροποίησης και ενεργοποίησης των οστεοκλαστών. (40) Το denosumab είναι αποτελεσματικό στην αύξηση της οστικής μάζας και την πρόληψη και των τριών κατηγοριών καταγμάτων, ενώ δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς, συνεπώς δύναται να χορηγηθεί σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. (41)

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων οιστρογόνων χορηγούνται στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, με 2 φάρμακα να έχουν λάβει έγκριση, την ραλοξιφαίνη και την βαζεδοξιφαίνη. (42) Είναι αποτελεσματικά μόνο στην πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων, καθώς δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους για την πρόληψη των μη-σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων ισχίου. (42) Η χρήση τους για παρατεταμένο χρονικό διάστημα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για εν τω βάθει

φλεβική θρόμβωση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρκίνο του μαστού. (43) Ως συνέπεια των ανωτέρω, η χρήση της περιορίζεται σε νέες γυναίκες, οι οποίες είναι υψηλού κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων και παράλληλα χαμηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια. (11)

Η παραθορμόνη είναι μία ορμόνη η οποία εκκρίνεται από τους παραθυροειδείς αδένες και έχει ως δράση την αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα. (44) Για την επιτυχία του στόχου αυτού, η παραθορμόνη διεγείρει την απορρόφηση οστού, συνεπώς αναμένεται ότι η χορήγηση παραθορμόνης θα επιταχύνει περαιτέρω την απορρόφηση οστού σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Ωστόσο, οι έρευνες έχουν αναδείξει ότι η διαλείπουσα διέγερση του υποδοχέα της παραθορμόνης με χαμηλές δόσεις επάγει τον σχηματισμό νέου οστού. (12) Συνεπώς τα ανάλογα παραθορμόνης, δηλαδή η τεριπαρατίδη και η αμπαλοπαρατίδη, έχουν αναβολική δράση καθώς διεγείρουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα και προάγουν τον σχηματισμό νέου οστού. Τα ανάλογα παραθορμόνης είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη όλων των κατηγοριών καταγμάτων χαμηλής βίας, (12) ωστόσο η παρατεταμένη χορήγηση τους έχει συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης οστεοσαρκώματος σε επίμυες, και λόγω αυτού έχει λάβει έγκριση για διάρκεια θεραπείας έως 2 έτη, μετά από τα οποία η θεραπεία της οστεοπόρωσης συνεχίζεται με διαφορετικά φάρμακα. (45)

Το romosozumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με στόχο την σκληροστίνη, το οποίο έλαβε έγκριση για χρήση στα πλαίσια της θεραπείας της οστεοπόρωσης το 2019. (46) Η δράση του είναι αντικαταβολική και αναβολική παράλληλα, καθώς η διέγερση του μονοπατιού Wnt διεγείρει τον σχηματισμό νέου οστού ενώ ταυτόχρονα η μείωση της σύνθεσης του συνδέτη RANK αναστέλλει την απορρόφηση. (47) Ωστόσο, η δράση του περιορίζεται στην πρόληψη μόνο των σπονδυλικών καταγμάτων, (47) ενώ η σύνδεση του με αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. (48)

Κατάγματα χαμηλής βίας

Η μείωση της αντοχής του οστού που επέρχεται από τις αλλοιώσεις της οστικής μικροαρχιτεκτονικής στα πλαίσια της οστεοπόρωσης, συνεπάγεται ότι μπορεί να απορροφήσει λιγότερα φορτία, οπότε μειώνεται η δύναμη που απαιτείται για να προκληθεί κάταγμα. (7) Κατάγματα χαμηλής βίας ονομάζονται τα κατάγματα τα οποία προκαλούνται με δύναμη μικρότερη από αυτή που θα προκαλούσε κάταγμα στο φυσιολογικό οστό. (8) Η οστεοπόρωση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων χαμηλής βίας, και χαρακτηρίζεται ως “σιωπηλή νόσος”, καθώς είναι ασυμπτωματική, έως ότου ο ασθενής υποστεί το πρώτο κάταγμα.

Τα κατάγματα χαμηλής βίας αποτελούν μείζον πρόβλημα για την δημόσια υγεία. Με βάση την βιβλιογραφία, υπολογίζεται ότι 9.000.000 εκατομμύρια κατάγματα χαμηλής βίας λαμβάνουν χώρα παγκοσμίως. (49) Το 50% των γυναικών και το 20% των ανδρών θα υποστούν ένα κάταγμα χαμηλής βίας κατά την διάρκεια της ζωής τους, (50) ενώ για κάθε δεκαετία μετά την ηλικία των 50 ετών ο κίνδυνος κατάγματος χαμηλής βίας διπλασιάζεται. (51)

Οι συχνότερες εντοπίσεις καταγμάτων χαμηλής βίας είναι το ισχίο, η σπονδυλική στήλη, το εγγύς βραχιόνιο και η περιφερική κερκίδα. (52) Τα κατάγματα ισχίου και σπονδυλικής στήλης αποτελούν το 50% του συνόλου των καταγμάτων χαμηλής βίας και έχουν τις σημαντικότερες επιπτώσεις τόσο για τον ασθενή αλλά και για τα συστήματα υγείας. (52) Άλλες συχνές εντοπίσεις καταγμάτων χαμηλής βίας είναι αντιβράχιο, η πύελος, το περιφερικό μηριαίο, η εγγύς κνήμη και οι πλευρές. (52) Επιπλέον, κατάγματα χαμηλής βίας λαμβάνουν χώρα στην ποδοκνημική, στον άκρο πόδα και στην άκρα χείρα, χωρίς ωστόσο η παρουσία τους να σχετίζεται πάντα με την οστεοπόρωση. (53)

Το κοινό χαρακτηριστικό όλων των καταγμάτων χαμηλής βίας είναι η μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και η αύξηση των ποσοστών θνητότητας. (54) Τα κατάγματα χαμηλής βίας μειώνουν την κινητικότητα των ασθενών και την ικανότητα τους να ζουν αυτόνομα. (55) Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση η οποία περιείχε μεγάλο αριθμό ασθενών πασχόντων από τα συχνότερα είδη καταγμάτων χαμηλής βίας ανέδειξε την μείωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής, η οποία αποτυπώνεται στις τιμές των ερωτηματολογίων EQ-5D και Visual Analog Scale (VAS), η οποία σε μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν επιστρέφει στα επίπεδα προ του κατάγματος. (56) Η επίδραση των καταγμάτων χαμηλής βίας είναι συγκρίσιμη με την τελικού σταδίου νεφρική νόσο (57) και τον καρκίνο του μαστού. (58) Όσον αφορά την θνητότητα, όλα τα είδη καταγμάτων χαμηλής βίας μειώνουν τα ποσοστά επιβίωσης μετά το κάταγμα εντός έξι ετών, με την μεγαλύτερη μείωση να καταγράφεται εντός ενός έτους από το κάταγμα, όπου 1 στις 8 γυναίκες και 1 στους 5 άνδρες ασθενείς καταλήγουν. (59)

Τα κατάγματα περιφερικής κερκίδας λαμβάνουν χώρα σε μικρότερες ηλικίες σε σχέση με τα κατάγματα ισχίου και σπονδυλικής στήλης, με την επίπτωση τους να κορυφώνεται στις ηλικίες μεταξύ 40 και 65 ετών. (52) Παρόλο που η κύρια μέθοδος θεραπείας είναι μη-χειρουργική, 20% των καταγμάτων αυτών στους ηλικιωμένους ασθενείς απαιτεί νοσηλεία, (60) ενώ έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην λειτουργικότητα των ασθενών και την ικανότητα τους για αυτοεξυπηρέτηση, με μόλις το 50% των ασθενών να αναφέρει ικανοποιητικό λειτουργικό αποτέλεσμα 6 μήνες μετά το κάταγμα. (61) Τα κατάγματα εγγύς βραχιονίου λαμβάνουν χώρα σε ηλικία μετά τα 65 έτη, και αποτελούν το 10% του συνόλου των καταγμάτων για την ηλικιακή αυτή ομάδα. (62) Η πλειοψηφία αυτών των καταγμάτων δύναται να αντιμετωπιστεί μη-χειρουργικά, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, (63) ωστόσο μειώνουν σημαντικά την λειτουργική αυτονομία των ασθενών και χαρακτηρίζονται από ποσοστό θνητότητας 15% εντός έτους. (64) Ο κοινός παρονομαστής

αυτών των καταγμάτων είναι ότι αποτελούν εξαιρετική ευκαιρία για δευτερογενή πρόληψη των περαιτέρω καταγμάτων, το οποίο θα αναλυθεί εκτενώς παρακάτω.

Τα σπονδυλικά κατάγματα είναι συχνά σε ηλικίες από 50 έως 80 έτη και αποτελούν συχνή αιτία πόνου και αναπηρίας, καθώς ένα σπονδυλικό κάταγμα επηρεάζει σημαντικά την εμβιομηχανική και την κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης. (65) Η πλειοψηφία των καταγμάτων λαμβάνει χώρα στην περιοχή της θωρακο-οσφυϊκής συμβολής, με τα 2/3 των καταγμάτων να διαφεύγουν της διάγνωσης λόγω της ασαφούς κλινικής εικόνας και της μη-σαφούς σύνδεσης με τραυματισμό. (52) Το 20% των καταγμάτων χρήζουν νοσηλείας και αποτελούν συχνό αίτιο μακροχρόνιας αναπηρίας. (66) Ωστόσο, ακόμα και τα κατάγματα που διαφεύγουν της διάγνωσης συσχετίζονται με σημαντικό πόνο και αναπηρία, με τα ποσοστά επιπλοκών να αυξάνονται από τις συνοδές παθήσεις που είναι συχνές στην ηλικιακή αυτή ομάδα των ασθενών, όπως παθήσεις του αναπνευστικού, κύφωση και σπονδυλική στένωση. (67) Η συντηρητική θεραπεία αποτυγχάνει σε ποσοστό 17% των ασθενών, και απαιτούνται χειρουργικές παρεμβάσεις όπως σπονδυλοπλαστική, κυφοπλαστική ή σπονδυλοδεσία για την αποκατάστασή τους. (67) Η παρουσία έστω και ενός σπονδυλικού κατάγματος δύναται να αυξήσει τα ποσοστά θνητότητας κατά 23%, ποσοστό το οποίο αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των καταγμάτων. (68) Τα κατάγματα ισχίου αποτελούν ειδική κατηγορία καταγμάτων και θα αναλυθούν παρακάτω.

Βάσει της βιβλιογραφίας, ένας μεγάλος αριθμός προβλεπτικών παραγόντων έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων χαμηλής βίας, οι οποίοι διαχωρίζονται σε αναστρέψιμους και μη-αναστρέψιμους. Στους μη-αναστρέψιμους παράγοντες συγκαταλέγονται η μεγάλη ηλικία, το θήλυ φύλο, η ύπαρξη γνωστικών διαταραχών, και το ιστορικό κατάγματος χαμηλής βίας στους γονείς. (69) Οι αναστρέψιμοι παράγοντες περιλαμβάνουν το κάπνισμα και την λήψη αλκοόλ, οι διαταραχές της ισορροπίας και της βάδισης, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, ο υψηλός κίνδυνος πτώσεων, ο χαμηλός

δείκτης μάζας σώματος και η οστεοπόρωση. (70) Οι παράγοντες κινδύνου της εμφάνισης καταγμάτων χαμηλής βίας συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Ένα εργαλείο με μεγάλη χρησιμότητα για την πρόβλεψη του 10ετούς κινδύνου μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος είναι ο διαδικτυακός αλγόριθμος Fracture Risk Assessment Tool Model (FRAX). (71) Η ακρίβεια του για την πρόβλεψη του κινδύνου καταγμάτων χαμηλής βίας έχει επιβεβαιωθεί από μεγάλο αριθμό μελετών (72) και το έτος 2008 εντάχθηκε στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. (1) Για τον υπολογισμό του κινδύνου, χρησιμοποιούνται κλινικοί παράγοντες του ασθενούς, δηλαδή η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, το ιστορικό παλαιότερου κατάγματος χαμηλής βίας και το ιστορικό κατάγματος ισχίου των γονέων, το κάπνισμα και η λήψη αλκοόλ, η λήψη κορτικοστεροειδών για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών, το ατομικό αναμνηστικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η ύπαρξη δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης και η οστική μάζα του αυχένα του μηριαίου όπως αυτή μετράται με την μέθοδο DXA. (71) Για την ακόμα περαιτέρω βελτίωση της ακρίβειας του, ο αλγόριθμος έχει σταθμιστεί ειδικά για την χρήση στις διαφορετικές χώρες με βάση τα εκάστοτε επιδημιολογικά στοιχεία της επίπτωσης των καταγμάτων χαμηλής βίας και την θνητότητας. Επί του παρόντος ο αλγόριθμος FRAX έχει σταθμιστεί για την χρήση σε 80 διαφορετικές χώρες, καλύπτοντας άνωθεν του 80% του παγκόσμιου πληθυσμού. (73) Αποτελεί ένα εργαλείο το οποίο είναι εξαιρετικά διαδεδομένο και αποτελεί σημαντικό τμήμα τόσο της λήψης αποφάσεων για την θεραπεία της οστεοπόρωσης στην καθημερινή πρακτική όσο και των ερευνητικών προσπαθειών σχετικά με την οστεοπόρωση. Υπολογίζεται ότι ετησίως πραγματοποιούνται 6 εκατομμύρια υπολογισμοί με την χρήση του FRAX, σε 173 χώρες. (1)

Εκτός από τις επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών, μια δεύτερη συνέπεια των καταγμάτων χαμηλής βίας είναι το πολύ υψηλό κόστος για τα συστήματα υγείας. Υπολογίζεται ότι κατά το έτος 2019 στην Ευρώπη δαπανήθηκαν συνολικά 56,9 δις. € λόγω

των καταγμάτων χαμηλής βίας., εκ των οποίων τα 36,3 δις. αφορούσαν την περιθάλψη και νοσηλεία των καταγμάτων ενώ τα 19 δις αφορούσαν τα μακροπρόθεσμα έξοδα αναπηρίας. (74) Μόλις το 5% του συνολικού κόστους αφορούσε την φαρμακευτική θεραπεία της οστεοπόρωσης. (74) Το εξαιρετικά αυξημένο μέγεθος τους κόστους γίνεται σαφέστερο όταν συγκριθεί με το κόστος θεραπείας άλλων κοινών παθήσεων, καθώς το κόστος θεραπείας της οστεοπόρωσης πλησιάζει το κόστους για την θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη, (75) ενώ ξεπερνάει το κόστος θεραπείας των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της νόσου του Parkinson. (76) Ο αριθμός των εισαγωγών σε νοσηλευτικά ιδρύματα λόγω της οστεοπόρωσης και των επιπλοκών της είναι διπλάσιος από τον αριθμό των εισαγωγών εξαιτίας του καρκίνου του μαστού, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, τρεις φορές μεγαλύτερος από τον αριθμό των εισαγωγών εξαιτίας της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και 6 φορές μεγαλύτερη από τον αριθμό των εισαγωγών εξαιτίας του σακχαρώδους διαβήτη. (77) Το κόστος θεραπείας των καταγμάτων χαμηλής βίας, συνυπολογίζοντας τα κόστη της μακροχρόνιας αναπηρίας αναμένεται να ανέλθει στα 121 δις. € έως το έτος 2025, (78) ενώ αντίστοιχα σημαντική αύξηση του κόστους έχει επίσης προβλεφθεί για την Βόρεια Αμερική, Λατινική Αμερική, Ασία, Αυστραλία και Μέση Ανατολή. (52)

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καταγμάτων χαμηλής βίας	
Αναστρέψιμοι παράγοντες	Μη-αναστρέψιμοι παράγοντες
Οστεοπόρωση	Ηλικία
Χαμηλός δείκτης μάζας σώματος	Θήλυ φύλο
Κάπνισμα	Παρουσία γνωσιακής διαταραχής
Λήψη αλκοόλ	Ιστορικό κατάγματος χαμηλής βίας των γονέων
Διαταραχές ισορροπίας και βάρδισης	

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καταγμάτων χαμηλής βίας

Κατάγματα ισχίου

Με τον όρο κατάγματα ισχίου περιγράφονται τα κατάγματα του εγγύς μηριαίου, από τον αυχένα του μηριαίου έως την εγγύς διάφυση. (79) Τα κατάγματα ισχίου αποτελούν τα κατάγματα χαμηλής βίας με τις σημαντικότερες επιπτώσεις τόσο για τον ασθενή αλλά και για τα συστήματα υγείας. Τα κατάγματα αυτά απαιτούν χειρουργική αντιμετώπιση στην πλειοψηφία των περιπτώσεων και δυνητικά μπορούν να επιδεινώσουν σε σημαντικό βαθμό την κινητικότητα των ασθενών, καθώς κατατάσσονται ανάμεσα στις 10 συνηθέστερες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως. (80) Επιπλέον, τα κατάγματα αυτά χαρακτηρίζονται από υψηλή θνητότητα, με την ενδονοσοκομειακή θνητότητα να κυμαίνεται από 4% έως 8%, και την θνητότητα εντός έτους να κυμαίνεται από 20% έως

40%, (81,82) ενώ σε ασθενείς με πολλαπλές συνοσηρότητες, η θνητότητα εντός έτους δύναται να φτάσει το 50%. (83)

Η επίπτωση των καταγμάτων ισχίου τους υψηλότερη στην Ευρώπη και την Βόρεια Αμερική, ενώ είναι χαμηλότερη στην Λατινική Αμερική και την Αφρική. (84) Η επίπτωση τους αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, λόγω της μείωσης της οστικής πυκνότητας και της αύξησης του κινδύνου των πτώσεων. (85) Ο κίνδυνος να υποστούν ένα κάταγμα ισχίου είναι υψηλότερος στις γυναίκες, (86) λόγω της ταχύτερης μείωσης της οστικής πυκνότητας στα πλαίσια της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (87) αλλά και σε διαφορές στην δύναμη και την γεωμετρία των οστών ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες. (88) Ωστόσο, στους άνδρες τα κατάγματα ισχίου εμφανίζονται σε μικρότερη ηλικία, κατά 3 με 6 έτη μικρότερη από τις γυναίκες, (89) ενώ οι άνδρες ασθενείς φέρουν περισσότερες συνοσηρότητες σε σχέση με τις γυναίκες, (90) και υψηλότερο American Society of Anesthesiologists score. (91)

Η πρόοδος της ιατρικής και οι εξελίξεις των παροχών υπηρεσιών υγείας έχει οδηγήσει σε αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και γήρανση του πληθυσμού, με αποτέλεσμα η επίπτωση των καταγμάτων ισχίου διαρκώς να αυξάνεται. Κατά το έτος 2000 κατεγράφησαν παγκοσμίως 1,6 εκ. κατάγματα ισχίου, ενώ η επίπτωση για το έτος 2025 υπολογίζεται στα 2,6 εκ. κατάγματα και 4,5 το έτος 2050. (92) Επιπροσθέτως, έχει αυξηθεί ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με τα κατάγματα αυτά, από τα 73 έτη στην δεκαετία του 1960, στα 81 έτη την δεκαετία του 200 και τα 82 έτη την δεκαετία του 2010. (92) Στην Ελλάδα, κατά την περίοδο 1977-2007, εισήχθησαν σε Ορθοπαιδικές κλινικές λόγω κατάγματος ισχίου 71.1975 ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών. (93) Κατά την περίοδο αυτή, η επίπτωση των καταγμάτων στον γυναικείο πληθυσμό, ανεξαρτήτου ηλικίας, διπλασιάστηκε ενώ στον ανδρικό πληθυσμό αυξήθηκε κατά 80,8%. (93) Με βάση τα στοιχεία αυτά ο η Ελλάδα κατατάσσεται ανάμεσα στις χώρες υψηλού κινδύνου όσον αφορά τα κατάγματα ισχίου. (94)

Τα κατάγματα ισχίου χαρακτηρίζονται από υψηλή θνητότητα, η οποία είναι υψηλότερη σε άνδρες ασθενείς. (95) Εκτός του φύλου, έχουν ανευρεθεί και επιπλέον παράγοντες που αυξάνουν τα ποσοστά θνητότητας, όπως η μεγάλη ηλικία, η ύπαρξη γνωσιακών διαταραχών, και η παρουσία συνοσηροτήτων, ιδιαίτερα καρδιολογικών. (96) Επιπροσθέτως, η παρουσία ενός κατάγματος ισχίου αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητα από άλλες αιτίες κατά 5 με 8 φορές, ενώ ο κίνδυνος θνητότητας παραμένει υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού έως και 10 έτη από το κάταγμα. (97)

Όσον αφορά τους ασθενείς που θα επιβιώσουν, η ποιότητα ζωής τους θα επιβαρυνθεί σημαντικά από το κάταγμα, καθώς η την μείωση της κινητικότητας θα επηρεάσει σημαντικά την ψυχική τους υγεία των ασθενών αλλά και την κοινωνική τους ζωή, καθώς ένα μεγάλο μέρος από αυτούς θα χάσει την ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης. (54) Μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, μόλις 40% με 60% των ασθενών επιστρέφει στο επίπεδο κινητικότητας προ του κατάγματος, (98) ενώ έως και 60% των ασθενών χρειάζονται βοήθεια για να επιτελέσουν τις καθημερινές δραστηριότητες της αυτοεξυπηρέτησης εντός έτους από το κάταγμα. (99) Λόγω της μειωμένης ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης, 10-20% των ασθενών θα χρειαστεί να εισαχθεί σε μονάδα φροντίδας ηλικιωμένων. (98)

Η αντιμετώπιση των καταγμάτων ισχίου επιφέρει ένα υψηλό κόστος για τα συστήματα υγείας. Η πλειοψηφία των μελετών οι οποίες έχουν διεξαχθεί αφορούν ασθενείς από την Ευρώπη και την Βόρεια Αμερική. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση η οποία περιείχε δεδομένα από 113 μελέτες και 670.000 ασθενείς ανέδειξε ότι το μέσο κόστος νοσηλεία για έναν ασθενή με κάταγμα ισχίου υπολογίζεται στα 10,075 δολάρια, ενώ εισάγοντας στους υπολογισμούς το συνολικό κόστος για την περίθαλψη του ασθενούς κατά την διάρκεια του πρώτων 12 μηνών από το κάταγμα, αυτό ανέρχεται στα 43,669 δολάρια (100) Το κόστος περίθαλψης ενός ασθενούς με κάταγμα ισχίου για 1 έτος

υπερβαίνει κατά πολύ το αντίστοιχο κόστος περίθαλψης ενός ασθενούς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (101) και έμφραγμα του μυοκαρδίου. (102)

Πέραν της θνητότητας και των σοβαρών επιπτώσεων του κατάγματος ισχίου στην κινητικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών, υπάρχει και ένας επιπλέον παράγοντας ο οποίος δυσχεραίνει ακόμα περαιτέρω την πρόγνωση των ασθενών. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι οι ασθενείς με κάταγμα ισχίου έχουν υψηλή πιθανότητα να υποστούν ένα δεύτερο κάταγμα χαμηλής βίας, το οποίο θα επιβαρύνει σημαντικά την κινητικότητα τους και θα αυξήσει τα ποσοστά θνητότητας. (103)

Επίπτωση δεύτερου κατάγματος

Η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δεύτερου κατάγματος μετά το πρώτο κάταγμα έχει μελετηθεί και περιγραφεί εκτενώς στην βιβλιογραφία. Σε αναδρομικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με τη χρήση μητρώων καταγραφής καταγμάτων, στις οποίες συμπεριλήφθησαν μεγάλα δείγματα ασθενών που είχαν υποστεί κάταγμα χαμηλής βίας, διαπιστώθηκε ότι εντός δύο ετών από το πρώτο κάταγμα το 16-17% των ασθενών θα υποστεί ένα δεύτερο κάταγμα. (103,104) Συνολικά, υπολογίζεται ότι χωρίς την κατάλληλη αντιοστεοπορωτική αγωγή μετά το πρώτο κάταγμα υπάρχει 85% αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση δεύτερου κατάγματος. (105)

Για την επίπτωση των επόμενων καταγμάτων έχουν ανευρεθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου. Η επίπτωση του δεύτερου κατάγματος αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, ενώ είναι μεγαλύτερη στους άνδρες ασθενείς. (106,107) Επιπλέον, σημαντικό ρόλο παίζει η εντόπιση του πρώτου κατάγματος. Σε ηλικιωμένους ασθενείς που έχουν υποστεί κάταγμα ισχίου, η επίπτωση δεύτερου κατάγματος είναι μεγαλύτερη. Ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών, οι οποίοι φέρουν κατάγματα ισχίου, έχουν 33% πιθανότητα να

υποστούν ένα δεύτερο κάταγμα εντός 1,5 έτους, με την συχνότερη εντόπιση του δεύτερου κατάγματος να είναι το ετερόπλευρο ισχίο. (103) Το 50% των επόμενων καταγμάτων λαμβάνει χώρα εντός διετίας από το πρώτο κάταγμα, (108) ωστόσο σε μελέτες με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης έχει διαπιστωθεί ότι μετά το πρώτο κάταγμα ισχίου ο αυξημένος κίνδυνος δεύτερου κατάγματος παραμένει έως και 10 έτη μετά το πρώτο κάταγμα. (109) Το δεύτερο κάταγμα ισχίου αυξάνει σημαντικά την θνητότητα, ενώ μειώνει ακόμα περαιτέρω την κινητικότητα των ασθενών οι οποίοι θα επιβιώσουν. (110)

Μετά από οποιοδήποτε κάταγμα χαμηλής βίας, υπάρχει πιθανότητα άνωθεν του 19%. για κάταγμα ισχίου εντός διετίας. (103) Ποσοστό 10ετούς κινδύνου κατάγματος ισχίου 3% αποτελεί ένδειξη χορήγησης αντιοστεπορωτικής αγωγής με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση της οστεοπόρωσης. (111) Το ποσοστό αυτό είναι κατά πολύ χαμηλότερο από το ποσοστά επίπτωσης κατάγματος ισχίου μετά από προηγούμενο κάταγμα, ιδιαίτερα αν η εντόπιση του πρώτου κατάγματος είναι το ετερόπλευρο ισχίου. Επιπλέον, έχει καταγραφεί ότι το 50% των ασθενών με κάταγμα ισχίου έχει υποστεί ένα προηγούμενο κάταγμα χαμηλής βίας κατά την διάρκεια της ζωής τους. (49) Ο συνδυασμός όλων αυτών των δεδομένων τονίζει την μεγάλη αναγκαιότητα για διενέργεια παρεμβάσεων στους ασθενείς αυτός με σκοπό την πρόληψη του επόμενου κατάγματος

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της οστεοπόρωσης θα προσφέρει μία πολύτιμη ευκαιρία πρόληψης των επόμενων καταγμάτων και όλων των υγειονομικών, οικονομικών και κοινωνικών συνεπειών τους. Η δευτερογενής πρόληψη των καταγμάτων είναι εξαιρετικά σημαντική και είναι αναγκαίο να διενεργούνται διαρκώς περισσότερες παρεμβάσεις για την προώθηση και την βελτιστοποίηση της τόσο για την πρόληψη των καταγμάτων αλλά και τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που έχουν υποστεί αυτά τα κατάγματα.

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση δεύτερου κατάγματος
Αυξημένη ηλικία
Άρρεν φύλο
Μη-χορήγηση αντιοστεοπορωτικής αγωγής
Κάταγμα ισχίου

Πίνακας 3. Σύνοψη παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση δεύτερου κατάγματος.

Δευτερογενής πρόληψη των καταγμάτων

Παρά το ότι είναι γνωστή η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δεύτερου κατάγματος μετά το πρώτο κάταγμα και οι επιπτώσεις που αυτό επιφέρει στην υγεία των ασθενών, τα ποσοστά θεραπείας της οστεοπόρωσης για τους ασθενείς με κατάγματα χαμηλής βίας παραμένουν πολύ χαμηλά. Υπολογίζεται ότι μόλις το 11% των γυναικών και 3,6% των ανδρών με κάταγμα χαμηλής βίας λαμβάνουν αντιοστεοπορωτική αγωγή. (112) Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό International Osteoporosis Foundation (IOF), αυτό το φαινόμενο οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο ότι οι ορθοπαιδικοί χειρουργοί που αναλαμβάνουν την θεραπεία των καταγμάτων δεν έχουν τις εξειδικευμένες γνώσεις διαχείρισης της οστεοπόρωσης ώστε να διενεργήσουν τον απαραίτητο έλεγχο και να χορηγήσουν την θεραπεία. (49) Σύμφωνα με μελέτες ερωτηματολογίων οι οποίες πραγματοποιήθηκαν για να διερευνήσουν την άποψη των ορθοπαιδικών απέναντι στην οστεοπόρωση, λιγότερο από 10% των χειρουργών που θεραπεύουν κατάγματα χαμηλής βίας διερευνούν την οστεοπόρωση και χορηγούν θεραπεία. (113) Στις μελέτες αυτές, η πλειοψηφία των χειρουργών αναφέρει είτε ότι δεν έχει τις απαραίτητες γνώσεις ώστε να διαχειριστεί την οστεοπόρωση είτε ότι η θεραπεία της οστεοπόρωσης δεν εντάσσεται στο

πεδίο ευθύνης των χειρουργών. (113) Συνεπώς το έργο της θεραπείας της οστεοπόρωσης περνάει στους Γενικούς Ιατρούς, οι οποίοι ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις δεν θα προβούν στην έναρξη αντιοστεοπορωτικής θεραπείας αν δεν λάβουν άμεση παραπομπή από τον θεράποντα ορθοπαιδικό, και οι ιατρικές ειδικότητες με εξειδίκευση στον οστικό μεταβολισμό, όπως ενδοκρινολόγοι και ρευματολόγοι δεν έρχονται σε επαφή με τον ασθενή. Το αποτέλεσμα των ανωτέρων φαινομένων είναι ότι η ανεπαρκής δευτερογενής πρόληψη των καταγμάτων, καθώς η μαζική πλειοψηφία των ασθενών καταλήγει να μην λάβει αντιοστεοπορωτική θεραπεία μετά το πρώτο κάταγμα.

Επιπλέον, έχουν εντοπιστεί και άλλοι παράγοντες οι οποίοι οδηγούν σε μειωμένα ποσοστά θεραπείας της οστεοπόρωσης, Ένας ανασταλτικός παράγοντας για την χορήγηση θεραπείας ο οποίος έχει εντοπισθεί ο φόβος για τις παρενέργειες της αντιοστεοκλαστικής αγωγής, όπως η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου και τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου. (55) Οι παρενέργειες αυτές, αν και οι επιπτώσεις τους στους ασθενείς είναι πολύ σημαντικές, ωστόσο είναι σπάνιες. Η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου αφορά κατά 90% τους ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά και η επίπτωση της κυμαίνεται στο 1-5%, (114) ενώ η επίπτωση των άτυπων καταγμάτων του μηριαίου είναι 2,2 ανά 100.00 ασθενείς ανά έτος. (115) Επιπροσθέτως, έχει διαπιστωθεί ότι μεγάλος αριθμός ασθενών, αλλά και ιατρών οι οποίοι τους παρακολουθούν, εκφράζει αμφιβολίες σχετικά με το μακροπρόθεσμο όφελος της αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Το σύνολο αυτό των ανασταλτικών παραγόντων έχει οδηγήσει σε ένα μεγάλο 'κενό' στην θεραπεία της οστεοπόρωσης για του ασθενείς που έχουν υποστεί ένα κάταγμα χαμηλής βίας, με αποτέλεσμα τον υψηλό κίνδυνο επόμενων καταγμάτων χωρίς την κατάλληλη αντιοστεοπορωτική αγωγή.

Το μείζον πρόβλημα της ανεπαρκούς δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων είναι εντονότερο στους ασθενείς με κατάγματα ισχίου, οι οποίοι αποτελούν και την

ευπαθέστερη ομάδα ασθενών με κατάγματα χαμηλής βίας. Λόγω της μειωμένης κινητικότητας των ασθενών, είναι δυσχερές να επιστρέψουν στο νοσοκομείο για περαιτέρω εργαστηριακό έλεγχο ή παρακολούθηση μετά το εξιτήριο. (116) Επιπλέον, η συμμόρφωση των ασθενών αυτών με την αντιοστεοπορωτική αγωγή είναι αρκετά χαμηλή, στα επίπεδα του 20%. (117)

Για να αντιμετωπιστεί αυτό το κενό στην διαχείριση της οστεοπόρωσης και την βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψη των καταγμάτων έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί από τα συστήματα υγείας. Ένας μηχανισμός είναι η υπηρεσία ελέγχου καταγμάτων (fracture liaison service, FLS) η οποία είναι μια υπηρεσία με σκοπό τον έλεγχο της οστεοπόρωσης, την έναρξη θεραπείας και την παρακολούθηση των ασθενών με κατάγματα χαμηλής βίας. (118) Ο άλλο μηχανισμός είναι τα προγράμματα ορθογηριατρικής συν-φροντίδας. (119) Στην ορθογηριατρική συν-φροντίδα, οι γηρίατροι αναλαμβάνουν την διαχείριση των συνοσηροτήτων των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο λόγω κατάγματος ισχίου, σε συνεργασία με τους ορθοπαιδικούς που αναλαμβάνουν την θεραπεία του κατάγματος, ενώ επιπλέον αναλαμβάνουν τον έλεγχο της οστεοπόρωσης. Μετά το εξιτήριο των ασθενών από το νοσοκομείο, είναι υπεύθυνοι για την χορήγηση της κατάλληλης αντιοστεοπορωτικής αγωγής και την παρακολούθηση των ασθενών.

Υπηρεσία ελέγχου καταγμάτων

Η υπηρεσία ελέγχου καταγμάτων είναι μια διεπιστημονική υπηρεσία ειδικά σχεδιασμένη για την θεραπεία της οστεοπόρωσης και την δευτερογενή πρόληψη των καταγμάτων, η οποία συντονίζει την συνεργασία ορθοπαιδικών χειρουργών, ιατρών της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, ενδοκρινολόγων αλλά και άλλων επαγγελματιών υγείας όπως φυσικοθεραπευτών και διατροφολόγων, έτσι ώστε να διενεργείται όσο το δυνατόν

πληρέστερη αξιολόγηση των ασθενών. (120) Αποτελείται από ένα συντονιστή επαγγελματία υγείας, ο οποίος δυνητικά μπορεί να είναι μία εξειδικευμένη νοσηλεύτρια, με την υποστήριξη ενός νοσοκομειακού ιατρού ή ιατρού της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, οι οποίοι διαθέτουν εκπαίδευση στην πρόληψη των καταγμάτων χαμηλής βίας. Οι βασικοί στόχοι της υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων είναι τέσσερις. Κατ' αρχήν, πρώτος στόχος είναι η ανεύρεση όλων των ασθενών που έχουν υποστεί κάταγμα χαμηλής βίας. Κατόπιν, στους ασθενείς αυτούς πρέπει να πραγματοποιηθεί έλεγχος της οστεοπόρωσης, συμπεριλαμβανομένων και των πιθανών δευτερογενών αιτιών, και αξιολόγηση του ρίσκου επόμενων καταγμάτων. Τελικός σκοπός της αξιολόγησης αυτής είναι ο σχεδιασμός της κατάλληλης θεραπείας για τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή. Τρίτος στόχος της υπηρεσίας είναι η έναρξη της θεραπείας, και τέλος η βελτίωση της μακροπρόθεσμης συμμόρφωσης με την θεραπεία αυτή. (49) Παρόλο που ο βασικός σκοπός της υπηρεσίας είναι η διενέργεια ελέγχου της οστεοπόρωσης και η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας, οι δράσεις της δεν περιορίζονται μόνο σε αυτό. Οι δράσεις της υπηρεσίας επιπλέον περιλαμβάνουν εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με την οστεοπόρωση και τις συνέπειες της, παραπομπή ασθενών για αξιολόγηση του κινδύνου πτώσεων και διενέργεια παρεμβάσεων για την βελτίωση του, και σχεδιασμός προγραμμάτων σωματικής άσκησης για τους ασθενείς τα οποία έχουν πολλαπλά οφέλη τόσο για την οστεοπόρωση αλλά και για την γενική κατάσταση των ασθενών. (55)

Οι πρώτες υπηρεσίες ελέγχου καταγμάτων τέθηκαν σε λειτουργία στο Ηνωμένο Βασίλειο κατά το τέλος της δεκαετία του 1990, με στόχο την διενέργεια εργαστηριακού ελέγχου σε ασθενείς με κατάγματα χαμηλής βίας, έναρξη αντιοστεοπορωτικής θεραπείας και σε κάποιες περιπτώσεις παρακολούθηση ασθενών με στόχο την μείωση του κινδύνου δεύτερου κατάγματος. (121) Αρχικά οι υπηρεσίες αυτές διαχειριζόντουσαν ασθενείς με κατάγματα ισχίου, οι οποίοι είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο. Στην συνέχεια άρχισαν να εισάγονται στο πρωτόκολλο νοσηλεύόμενοι ασθενείς με άλλους τύπους καταγμάτων πέραν

του ισχίου και κατόπιν εξωτερικοί ασθενείς με κατάγματα χαμηλής βίας, των οποίων δεν είχε προηγηθεί νοσηλεία στο νοσοκομείο. Κατά την διάρκεια της δεκαετίας του 2000, μετά την έναρξη της λειτουργίας των πρώτων υπηρεσιών ελέγχου καταγμάτων, πολλαπλές μελέτες ανέδειξαν τα θετικά τους αποτελέσματα στην πρόληψη του δεύτερου κατάγματος. (120,122,123) Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου αυτού οδήγησε σε εντυπωσιακή αύξηση των ποσοστών διάγνωσης της οστεοπόρωσης, τα οποία αυξήθηκαν από 5-30% πριν την εφαρμογή της υπηρεσίας, (124) σε 80% μετά την εφαρμογή αυτής. (123) Μία μελέτη η οποία αφορούσε τα αποτελέσματα μίας υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων στην Σκωτία και περιείχε δεδομένα 8 ετών ανέδειξε ότι ανά 1000 ασθενείς που εισάγονται στο πρωτόκολλο εξοικονομούνται 21.000 λίρες από το σύστημα υγείας, ενώ προλαμβάνονται 18 δεύτερα κατάγματα. (123)

Αναγνωρίζοντας το σοβαρό πρόβλημα της ανεπαρκούς δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων και την αποτελεσματικότητα των υπηρεσιών ελέγχου καταγμάτων που λειτουργούσαν έως τότε, ο 2012 ο οργανισμός International Osteoporosis Foundation ξεκίνησε την διεθνή εκστρατεία Capture the Fracture με στόχο την επέκταση της εφαρμογής του μοντέλου αυτού. (49) Ο σκοπός του προγράμματος αυτού ήταν η θεσμοθέτηση των κατευθυντηρίων οδηγιών για την επιτυχημένη λειτουργία μίας υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων και η συνεχιζόμενη δημιουργία περισσότερων τέτοιων μονάδων ανά τον κόσμο με βάση αυτές τις οδηγίες. Συνεπώς, στα πλαίσια αυτής της εκστρατείας περιγράφηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για τις απαραίτητες παρεμβάσεις για την επιτυχημένη λειτουργία μίας υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων, οι οποίες είναι: ταυτοποίηση των ασθενών με κάταγμα χαμηλής βίας, αξιολόγηση των ασθενών την κατάλληλη χρονική στιγμή μετά το κάταγμα με βάση τις οδηγίες, αξιολόγηση των σπονδυλικών καταγμάτων, τα οποία συχνά διαφεύγουν, διερεύνηση των δευτερογενών αιτιών της οστεοπόρωσης, εφαρμογή πρωτοκόλλων για την πρόληψη των πτώσεων, αξιολόγηση λοιπών παραγόντων κινδύνου σχετιζόμενων με την γενικότερη υγεία και συνήθειες του ασθενούς, έναρξη της

κατάλληλης αντιοστεοπορωτικής θεραπείας, επικοινωνία με τον ασθενή και μακροχρόνια διαχείριση της οστεοπόρωσης, και καταγραφή των περιστατικών σε βάση δεδομένων. (49) Παράλληλα, στις ΗΠΑ το έτος 2009 ξεκίνησε ένα αντίστοιχο πρόγραμμα από τον οργανισμό American Orthopaedic Association, με τίτλο Own the Bone και τον ίδιο σκοπό, την επέκταση του μοντέλου αυτού για την δευτερογενή πρόληψη των καταγμάτων. (125) Με τις παρεμβάσεις και την διαρκή προσπάθεια των παγκόσμιων οργανισμών αυτών, η εφαρμογή των υπηρεσιών ελέγχου καταγμάτων επεκτάθηκε σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς αυτή την στιγμή υπάρχουν επίσημα καταγεγραμμένες 909 υπηρεσίες ελέγχου καταγμάτων σε 56 χώρες. (126)

Κατά την διάρκεια των δύο δεκαετιών λειτουργία του μοντέλου της υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων, υπάρχουν πλέον δεδομένα προερχόμενα από την διενέργεια πολλαπλών μελετών, τα οποία αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους και τις βελτιώσεις που έχουν επιφέρει στην πρόγνωση των ασθενών με κατάγματα χαμηλής βίας. Αρχικά, όσον αφορά την δευτερογενή πρόληψη των καταγμάτων, δεδομένα από πολλαπλές μελέτες σχετικά με την συμμόρφωση των ασθενών με την χορηγούμενη αντιοστεοπορωτική θεραπεία έχουν αναδείξει αυξημένα ποσοστά συμμόρφωσης με την θεραπεία σε ασθενείς που έχουν εισαχθεί στο πρωτόκολλο, σε σύγκριση με τα ποσοστά συμμόρφωσης ασθενών που λαμβάνουν αγωγή εκτός περιβάλλοντος υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων. (127–129) Επιπλέον, δεδομένα από συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις αναδεικνύουν την μειωμένη επίπτωση δεύτερου κατάγματος μετά την εφαρμογή της υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων. (130,131) Παράλληλα, μελέτες οι οποίες συνέκριναν τα ποσοστά θνητότητας των ασθενών με κατάγματα χαμηλής βίας σε νοσηλευτικά ιδρύματα πριν και μετά την εφαρμογή της υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων, ανέδειξαν το γεγονός ότι στους ασθενείς που θέτονται υπό παρακολούθηση σε μία υπηρεσία ελέγχου καταγμάτων, τα ποσοστά θνητότητας είναι μικρότερα. (131) Τέλος, μεμονωμένες μελέτες οι οποίες αφορούσαν την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής μετά από ένα κάταγμα χαμηλής βίας ανέδειξαν

βελτίωση των score στα αντίστοιχα ερωτηματολόγια σε ασθενείς που είχαν εισαχθεί σε υπηρεσίες ελέγχου καταγμάτων, (132) ωστόσο τα στοιχεία προέρχονται από μικρό αριθμό μεμονωμένων μελετών και περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για την περαιτέρω διερεύνηση του εξαιρετικά σημαντικού αυτού θέματος. (55)

Όσον αφορά τους ασθενείς με κατάγματα ισχίου, οι οποίοι αποτελούν την ευπαθέστερη ομάδα ασθενών με κατάγματα χαμηλής βίας, έχουν διεξαχθεί πολλαπλές μελέτες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής της υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων. Η εισαγωγή των ασθενών με κατάγματα ισχίου σε υπηρεσίες ελέγχου καταγμάτων οδηγεί βελτιωμένη συμμόρφωση με την αντιοστεοπορωτική αγωγή (133,134) και μειωμένη επίπτωση δεύτερου κατάγματος. (135) Επιπροσθέτως, έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς που εισάγονται στο πρωτόκολλο αυτό έχουν βελτιωμένη λειτουργικότητα μετεγχειρητικά. (136) Η βελτίωση αυτή ενδεχόμενα οφείλεται στην διεπιστημονική προσέγγιση της υπηρεσίας και στην έναρξη θεραπευτικής άσκησης. Η θετική επίδραση αποτυπώνεται και σε ένα ακόμα θετικό αποτέλεσμα, την βελτίωση του συνδρόμου ευθραυστότητας στους ασθενείς που συμμετέχουν στις υπηρεσίες ελέγχου καταγμάτων. (137) Η θετική επίδραση της εφαρμογής των υπηρεσιών ελέγχου καταγμάτων στους ασθενείς με κατάγματα ισχίου επιβεβαιώθηκαν από μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία περιείχε δεδομένα από 12 τυχαιοποιημένες μελέτες. (136)

Τα κλινικά οφέλη της εφαρμογής των υπηρεσιών ελέγχου καταγμάτων είναι αποδεδειγμένα, ωστόσο ένας άλλος παράγοντας μεγίστης σημασίας για τα συστήματα υγείας είναι τα οικονομικά δεδομένα, δηλαδή το κόστος της εφαρμογής ενός τέτοιου πρωτοκόλλου και ακόμα πιο σημαντικό η σχέση του κόστους με το όφελος. Συνεπώς η σχέση κόστους-οφέλους των υπηρεσιών αυτών αποτέλεσε πεδίο ενδιαφέροντος σχετικά νωρίς από την έναρξη της εφαρμογής αυτό του μοντέλου. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών που έχει διεξαχθεί σε διάφορες χώρες έχει αναδείξει ότι οι υπηρεσίες ελέγχου καταγμάτων

έχουν μία εξαιρετική σχέση κόστους-οφέλους και οι παρεμβάσεις που λαμβάνουν χώρα για την βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων εξοικονομούν μεγάλα ποσά από τα συστήματα υγείας. (138,139)

Ορθογηριατρική συν-φροντίδα

Τα κατάγματα χαμηλής βίας ιδιαίτερα τα κατάγματα ισχίου, αφορούν ασθενείς αυξημένης ηλικίας, των οποίων η νοσηλεία μπορεί να επιπλακεί τόσο από τις συνοσηρότητες τις οποίες φέρουν, αλλά και από την εμφάνιση ενός μεγάλου αριθμού γηριατρικών συνδρόμων, τα οποία είναι συχνά σε ηλικιωμένους οι οποίοι νοσηλεύονται στο νοσοκομείο, όπως ντελίριο, ειλεός, λοιμώξεις του ουροποιητικού και έλκη κατάκλισης. Συνεπώς η διαχείριση των ασθενών αυτών υπερβαίνει πολλές φορές τις δυνατότητες της μεμονωμένης φροντίδας από ορθοπαιδικούς χειρουργούς.

Ο ρόλος του γηριάτρου στην διαχείριση των ασθενών με κάταγμα ισχίου περιγράφηκε για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο το έτος 1963, από τον ορθοπαιδικό χειρουργό Michael Devas και τον γηριάτρο Bobby Irvine, οι οποίοι δημοσίευσαν ότι η από κοινού διαχείριση των ασθενών με κάταγμα ισχίου από ορθοπαιδικό χειρουργό και γηριάτρο οδήγησε σε μειωμένη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. (140) Τα αποτελέσματα της ορθογηριατρικής συν-φροντίδας έγιναν αποδεκτά με σκεπτικισμό κατά την διάρκεια των επόμενων 3 δεκαετιών, κυρίως λόγω της έλλειψης υποστήριξη από υψηλής ποιότητας βιβλιογραφία. (141) Ωστόσο τα θετικά αποτελέσματα των προγραμμάτων αυτών συνέχισαν να δημοσιεύονται, (142) και εν τέλει η βιβλιογραφία που προέκυψε κατά το τέλος της δεκαετίας του 1990 (143) οδήγησε στην αποδοχή αυτού του μοντέλου στο Ηνωμένο Βασίλειο. (144) Μετά το Ηνωμένο Βασίλειο, τα προγράμματα αυτά τέθηκαν σε εφαρμογή αρχικά στην Αυστραλία, και σταδιακά, με την υποστήριξη διεθνών οργανισμών όπως του

Δικτύου Καταγμάτων Ευθραυστότητας, εξαπλώθηκαν στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες. (144)

Ως ορθογηριατρική συν-φροντίδα ορίζεται ως η ιατρικής φροντίδα σε ηλικιωμένους ασθενείς με ορθοπαιδικές παθήσεις η οποία παρέχεται από με την συνεργασία ορθοπαιδικών κλινικών και προγραμμάτων ειδικά σχεδιασμένων για την φροντίδα ηλικιωμένων. (145) Στα προγράμματα ορθογηριατρικής συν-φροντίδας, οι ασθενείς βρίσκονται υπό ταυτόχρονη παρακολούθηση από ορθοπαιδικούς χειρουργούς, οι οποίοι διαχειρίζονται την θεραπεία του κατάγματος, και από γηγιάτρος, οι οποίοι αναλαμβάνουν την ρύθμιση των συνοσηροτήτων του ασθενούς. Εκτός από τους χειρουργούς και τους γηγιάτρος, η διεπιστημονική ομάδα της ορθογηριατρικής συν-φροντίδας απαρτίζεται και από άλλους επαγγελματίες υγείας, όπως φυσικοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, διατροφολόγους και κοινωνικούς λειτουργούς. (146) Υπάρχουν τρία πρότυπα συν-φροντίδας: συν-φροντίδα στην οποία ηγούνται οι ορθοπαιδικοί χειρουργοί, με νοσηλεία την ορθοπαιδική κλινική και ταυτόχρονη παρακολούθηση από γηγιάτρο, συν-φροντίδα στην οποία ηγούνται οι γηγιάτροι, με νοσηλεία στην παθολογική-γηγριατρική κλινική και παρακολούθηση από ορθοπαιδικό, και τρίτον νοσηλεία των ασθενών σε κοινή πτέρυγα, με ταυτόχρονη παρακολούθηση από γηγιάτρο και ορθοπαιδικό χειρουργό όπου μοιράζονται από κοινού την ευθύνη των νοσηλευόμενων ασθενών. (147)

Με βάση τα δεδομένα που έχουν καταγραφεί κατά την διάρκεια των περίπου 50 ετών λειτουργίας αυτών των προγραμμάτων, και τα τρία πρότυπα συν-φροντίδας είναι επιτυχημένα. Μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών έχει αναδείξει ότι η εφαρμογή των προγραμμάτων ορθογηριατρικής συν-φροντίδας έχει οδηγήσει σε μείωση της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών, μείωση της θνητότητας εντός 30 ημερών αλλά και της θνητότητας εντός έτους. (148) Επιπλέον, έχει οδηγήσει σε μείωση της επίπτωσης των επιπλοκών κατά την διάρκεια της νοσηλείας αλλά και των επανεισαγωγών. (148) Τέλος, ένα ακόμα θετικό

αποτέλεσμα είναι η μείωση του κόστους της νοσηλείας των ασθενών με κατάγματα ισχίου.

(148)

Εκτός από την διαχείριση των συνοσηροτήτων του ασθενούς κατά την διάρκεια της νοσηλείας του, η ομάδα της ορθογηριατρικής συν-φροντίδας αναλαμβάνει και τον συντονισμό του ελέγχου της οστεοπόρωσης και της χορήγησης θεραπείας. Η εφαρμογή των προγραμμάτων αυτών έχει αυξήσει τα ποσοστά διενέργειας εργαστηριακού ελέγχου της οστεοπόρωσης αλλά και της χορήγησης αντιοστεοπορωτικής θεραπείας στους ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω κατάγματος ισχίου. (149) Λόγω των υψηλών ποσοστών ελέγχου και χορήγησης θεραπείας για την οστεοπόρωση, αλλά και λόγω των πολλαπλών θεραπευτικών παρεμβάσεων από τα υπόλοιπα μέλη της διεπιστημονικής ομάδα, το ποσοστό επίπτωσης δεύτερου κατάγματος είναι μειωμένο σε ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν σε μονάδες ορθογηριατρικής συν-φροντίδας. (134,150)

Όσον αφορά το οικονομικό σκέλος της εφαρμογής των προγραμμάτων αυτών, μελέτες ανάλυσης της σχέσης κόστους-οφέλους έχουν αναδείξει ότι αρχικά το κόστος νοσηλείας των ασθενών μειώνεται μετά την εφαρμογή της διεπιστημονικής φροντίδας. (148,151) Επιπλέον, η μείωση της επίπτωσης των μακροχρόνιων επιπλοκών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο αναδεικνύει περαιτέρω την καλή σχέση κόστους-οφέλους των προγραμμάτων ειδικά σχεδιασμένων για ηλικιωμένους. (152)

Οικονομικοί περιορισμοί

Τα θετικά αποτελέσματα τόσο της υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων όσο και των προγραμμάτων ορθογηριατρικής συν-φροντίδας έχουν πλέον αποδειχθεί και υποστηρίζονται από μεγάλο όγκο υψηλής ποιότητας βιβλιογραφίας. Πέραν των υπολοίπων κλινικών αποτελεσμάτων, συγκεκριμένα όσον αφορά την οστεοπόρωση και τα

οστεοπορωτικά κατάγματα, και τα δύο αυτά μοντέλα αυξάνουν την συμμόρφωση με την αντιστεοπορωτική αγωγή και είναι αποτελεσματικοί για την μείωση της επίπτωσης των επόμενων καταγμάτων, βελτιώνοντας έτσι την πρόγνωση των ασθενών. (136,148) Επιπροσθέτως, και τα δύο αυτά μοντέλα εμφανίζουν καλή σχέση κόστους-αποτελέσματος. (153) Ωστόσο, παρά τα αποδεδειγμένα τους οφέλη, η εφαρμογή αυτών των μηχανισμών περιορίζεται από τα οικονομικούς και άλλους παράγοντες των συστημάτων υγείας, με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς και χειρουργοί να μην έχουν πρόσβαση σε αυτά. (154)

Παρόλο που οι υπηρεσίες ελέγχου καταγμάτων εμφανίζουν καλή σχέση κόστους-οφέλους, η λειτουργία τους προϋποθέτει την πρόσληψη επιπλέον εξειδικευμένου προσωπικού. Κατά συνέπεια απαιτούνται επιπλέον οικονομικά κονδύλια, γεγονός που αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα της δημιουργίας τους για πολλά νοσηλευτικά ιδρύματα. (155) Επιπλέον, ο συντονισμός των διαφορετικών ειδικοτήτων που απαιτείται για την επιτυχή λειτουργία μίας τέτοιας μονάδας είναι δυσχερής στην πράξη, ακόμα σε προηγμένα συστήματα υγείας. (155) Ο ρόλος του συντονιστή της υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων είναι εξαιρετικά πολύπλοκος και πολυδιάστατος, με αποτέλεσμα σε πολλές περιπτώσεις η εύρεση κατάλληλων ατόμων να επιτελέσουν με επιτυχία αυτό τον ρόλο να παρουσιάζει δυσκολίες. (156)

Όσον αφορά την ορθογριατρική συν-φροντίδα, αρχικά η εφαρμογή της περιορίζεται από το γεγονός ότι σε πολλά συστήματα υγείας δεν υπάρχουν γηρίατροι, και η φροντίδα των παθολογικών προβλημάτων των ασθενών αναλαμβάνεται από άλλες παθολογικές ειδικότητες. (144) Επιπλέον, με βάση την οργάνωση του συστήματος υγείας και των αποζημιώσεων από τα ασφαλιστικά ταμεία, σε κάποιες χώρες οι επιπλέον πόροι που απαιτούνται για την σύσταση της απαιτούμενης διεπιστημονικής ομάδας καταλήγουν να αυξάνουν τελικά το κόστος νοσηλείας των ασθενών. (157) Τέλος, κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι για να έχει οικονομικά οφέλη το πρόγραμμα και να επιτευχθεί η μείωση του

κόστους νοσηλείας των ασθενών, απαιτείται μεγάλος όγκος περιστατικών, άνωθεν των 300 ανά έτος, αριθμός που δεν είναι εφικτός για όλα τα νοσηλευτικά ιδρύματα. (158)

Αλγόριθμος δευτερογενούς πρόληψης καταγμάτων

Εφόσον η εφαρμογή των αποδεδειγμένα αποτελεσματικών μοντέλων της υπηρεσίας καταγμάτων και της ορθογριατρικής συν-φροντίδας περιορίζεται από οικονομικούς παράγοντες, χρειάζεται να αναζητηθούν άλλες παρεμβάσεις για την βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων. Η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής κατά την διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο αυξάνει την μακροχρόνια συμμόρφωση με την αγωγή σε ασθενείς με καρδιολογικές παθήσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η στεφανιαία νόσος. (159,160) Η ίδια αρχή μπορεί να εφαρμοστεί και για τους ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω καταγμάτων χαμηλής βίας, όπως τα κατάγματα ισχίου, ακόμα και χωρίς την συμβολή των εξειδικευμένων υπηρεσιών. (110) Ο ορθοπαιδικός χειρουργός, ως θεράπων ιατρός του κατάγματος, έχει μία εγκατεστημένη σχέση εμπιστοσύνης με τον ασθενή, συνεπώς υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να ακολουθήσει την σύσταση του για λήψη αντιοστεοπορωτικής θεραπείας. Η έναρξη της αντιοστεοπορωτικής αγωγής από τον ορθοπαιδικό χειρουργό μπορεί να οδηγήσει στο ίδιο ποσοστό συμμόρφωσης με αυτό που προκύπτει από την έναρξη θεραπείας στα πλαίσια της υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων. (161)

Ανασταλτικός παράγοντας ωστόσο για την έναρξη αντιοστεοπορωτικής αγωγής από ορθοπαιδικούς χειρουργούς είναι η έλλειψη εξειδικευμένων γνώσεων διαχείρισης της οστεοπόρωσης και η πεποίθηση ότι η χορήγηση αντιοστεοπορωτικής αγωγής δεν εντάσσεται στο πεδίο ευθύνης του χειρουργού, όπως συζητήθηκε παραπάνω. Καθώς η πλειοψηφία των ασθενών που νοσηλεύονται λόγω κατάγματος χαμηλής βίας είναι

ηλικιωμένοι, υπάρχουν και επιπλέον παράγοντες οι οποίοι περιπλέκουν την διαχείριση της οστεοπόρωσης, όπως η παρουσία μεγάλου αριθμού συνοσηροτήτων, η παρουσία γνωσιακών διαταραχών και ο υπολογισμός του προσδόκιμου επιβίωσης. Επιπλέον, για τον σχεδιασμό της μελλοντικής θεραπείας είναι απαραίτητο να ληφθεί υπ' όψιν το ιστορικό παλαιότερης λήψης αντιοστεοπορωτικής αγωγής, αλλά και η λήψη αγωγής κατά την χρονική στιγμή της εισαγωγής. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή κατά την χρονική στιγμή του κατάγματος το οποίο θεραπεύει ο ορθοπαδικός χειρουργός, χρειάζεται να διερευνηθεί το ενδεχόμενο αποτυχίας της αγωγής, και σε περίπτωση που τεκμηριωθεί η αποτυχία είναι απαραίτητη η κατάλληλη τροποποίηση της αγωγής. Το σύνολο αυτό των κλινικών προβλημάτων είναι σε πολλές περιπτώσεις δυσχερές να επιλυθεί με βάση την ερμηνεία των κατευθυντήριων οδηγιών της οστεοπόρωσης, ειδικά από έναν χειρουργό ο οποίος δεν διαθέτει την εμπειρία ενός ειδικού στον οστικό μεταβολισμό, όπως ο ενδοκρινολόγος. Στον σύνολο αυτό εντάσσεται και ο προβληματισμός για τις ενδεχόμενες παρενέργειες από την φαρμακευτική θεραπεία της οστεοπόρωσης στους ηλικιωμένους, του οποίου η επίλυση επίσης είναι δυσχερής για έναν χειρουργό.

Με σκοπό να επιλύσει τα προαναφερθέντα προβλήματα και να διευκολύνει την χορήγηση αντιοστεοπορωτικής αγωγή από ορθοπαιδικούς χειρουργούς οι οποίοι αντιμετωπίζουν μεγάλους αριθμούς ασθενών με κατάγματα χαμηλής βίας σε κέντρα τραύματος, ο Gosch και οι συνεργάτες του δημοσιεύθηκε μία μελέτη το έτος 2013 υπό τον τίτλο "Surgeons save bones", (110) η οποία περιελάμβανε ένα αλγόριθμο δευτερογενούς πρόληψης καταγμάτων, βασισμένο στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και τις κατευθυντήριες οδηγίες, ο οποίος αφορούσε την χορήγηση θεραπείας της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και ήταν σχεδιασμένος για χρήση από ορθοπαιδικούς χειρουργούς, χωρίς εξειδικευμένες γνώσεις οστεοπόρωσης. Ωστόσο υπάρχει ένα ποσοστό ασθενών οι οποίοι χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, είτε λόγω δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης είτε λόγω άλλων παθολογιών του οστικού μεταβολισμού. Ο αλγόριθμος

διαθέτει λύση και για αυτό το ζήτημα, καθώς έχουν γραφτεί σαφείς οδηγίες σχετικά με το ποιοι ασθενείς έχουν ένδειξη για παραπομπή σε ενδοκρινολόγο.

Ο οργανισμός Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO), ο οποίος είναι ο μεγαλύτερος οργανισμός παγκοσμίως με αντικείμενο την αντιμετώπιση του ορθοπαιδικού τραύματος, με βάση τον μελέτη αυτή και σε συνδυασμό με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες για την διαχείριση της οστεοπόρωσης, (162) πρότεινε ένα αλγόριθμο χορήγησης αντιοστεοπορωτικής αγωγής με σκοπό την δευτερογενή πρόληψη των καταγμάτων, ο οποίος μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλους τους ασθενείς με κατάγματα χαμηλής βίας, πέραν των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Ο αλγόριθμος αυτός εντάχθηκε στην ηλεκτρονική εφαρμογή AO Orthogeriatrics, η οποία είναι προσβάσιμη στο διαδίκτυο δωρεάν.

Αναλυτικά ο αλγόριθμος έχει ως εξής:

- Το πρώτο και σημαντικότερο βήμα του αλγορίθμου είναι να καθοριστεί εάν πρόκειται για κάταγμα χαμηλής βίας. Ως κάταγμα χαμηλής βίας ορίζεται το κάταγμα το οποίο προκαλείται από κάκωση χαμηλότερης ενέργειας από αυτή που θα μπορούσε να προκαλέσει κάταγμα στο φυσιολογικό οστό. Συνεπώς είναι απαραίτητη η προσεκτική διερεύνηση του μηχανισμού κάκωσης ο οποίος προκάλεσε το παρόν κάταγμα.
- Στη συνέχεια γίνεται διαχωρισμός με βάση την ηλικία του ασθενούς. Τα όρια ηλικίας αποτελούν την ηλικία των 70 ετών για τους άνδρες των 60 ετών για τις γυναίκες. Οι ασθενείς κάτωθεν του ορίου ηλικίας οι οποίοι φέρουν κάταγμα το οποίο δεν θεωρείται κάταγμα χαμηλής βίας δεν χρειάζονται καμία περαιτέρω αντιμετώπιση. Οι άνδρες κάτω της ηλικίας των 70 ετών και οι γυναίκες ηλικίας

κάτω των 60 ετών με κάταγμα χαμηλής βίας παραπέμπονται σε ενδοκρινολόγο για περαιτέρω διερεύνηση του αίτιου της οστεοπόρωσης.

- Στους ασθενείς άνωθεν του ορίου ηλικίας διενεργείται DEXA και υπολογίζεται το FRAX score.
- Στους ασθενείς άνωθεν του ορίου ηλικίας με κάταγμα που δεν θεωρείται κάταγμα χαμηλής βίας, εάν δεν εμφανίζουν T-score <-2,5 ή FRAX score >20% χορηγείται η βασική θεραπεία, η οποία αποτελείται από 1000 mg ασβεστίου ημερησίως και 800 με 2000 IU βιταμίνης D, από του στόματος. Εάν εμφανίσουν τα παραπάνω, θα πραγματοποιηθούν τα επόμενα βήματα του αλγορίθμου, τα οποία αναλύονται στη συνέχεια.
- Σε ασθενείς με κάταγμα χαμηλής βίας άνωθεν των ορίων ηλικίας θα πραγματοποιηθεί μέτρηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα. Σε περίπτωση υπερασβεστιαμίας, παραπέμπονται σε ενδοκρινολόγο προς διερεύνηση των πιθανών αιτιών. Σε περίπτωση φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου πραγματοποιούνται τα επόμενα βήματα του αλγορίθμου.
- Αξιολογείται εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη αντιοστεοπορωτική αγωγή. Εάν δεν λαμβάνει, αξιολογείται εάν υπάρχει ένδειξη για χορήγηση ειδικής αντιοστεοπορωτικής αγωγής, με βάση την ηλικία, το προσδόκιμο επιβίωσης (πρέπει να είναι περισσότερο των 6 μηνών για να χορηγηθεί αγωγή) και ο κίνδυνος κατάγματος με βάση το FRAX score. Το προσδόκιμο επιβίωσης υπολογίζεται με απλά εργαλεία, όπως ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson και η κλίμακα κινητικότητας Parker, τα οποία διαθέτουν προβλεπτική δυνατότητα

όσον αφορά την θνητότητα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Ασθενείς με δείκτη συννοσηρότητας Charlson μεγαλύτερο από 3 έχουν ποσοστό θνητότητας μεγαλύτερο του 50% εντός έτους. (83) Το ίδιο ποσοστό θνητότητας έχουν οι ασθενείς με score χαμηλότερο του 3 στην κλίμακα κινητικότητας Parker προ του κατάγματος. (163) Συνεπώς, το όφελος της χορήγησης αντιοστεοπορωτικής θεραπείας είναι αμφίβολο στους ασθενείς αυτούς, καθώς ο κίνδυνος θανάτου υπερβαίνει τον κίνδυνο νέου κατάγματος. (110) Επιπλέον, για την αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο δείκτης Barthel-Activities of Daily Living, (164) ενώ για τον υπολογισμό του κινδύνου επόμενου κατάγματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί το FRAX®-Score. (71)

- Στους ασθενείς όπου υπάρχει ένδειξη για ειδική θεραπεία σύμφωνα με το προηγούμενο βήμα του αλγορίθμου, αυτή καθορίζεται με βάση την νεφρική λειτουργία του ασθενούς. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 35 ml/min χορηγείται denosumab, ενώ σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης άνω των 35 ml/min χορηγούνται διφωσφονικά ενδοφλεβίως ή αλενδρονάτη και βασική θεραπεία. Η κάθαρση της κρεατινίνης υπολογίζεται με βάση την εξίσωση Cockcroft-Gault. (165)
- Στους ασθενείς όπου δεν υπάρχει ένδειξη για χορήγηση ειδικής αντιοστεοπορωτικής αγωγής χορηγείται η βασική θεραπεία, η οποία αποτελείται από 1000 mg ασβεστίου και 800 με 2000 IU βιταμίνης D ημερησίως.
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αντιοστεοπορωτική αγωγή, για λιγότερο από δύο έτη, η αγωγή μπορεί να διατηρηθεί ως έχει ή να τροποποιηθεί με βάση τις

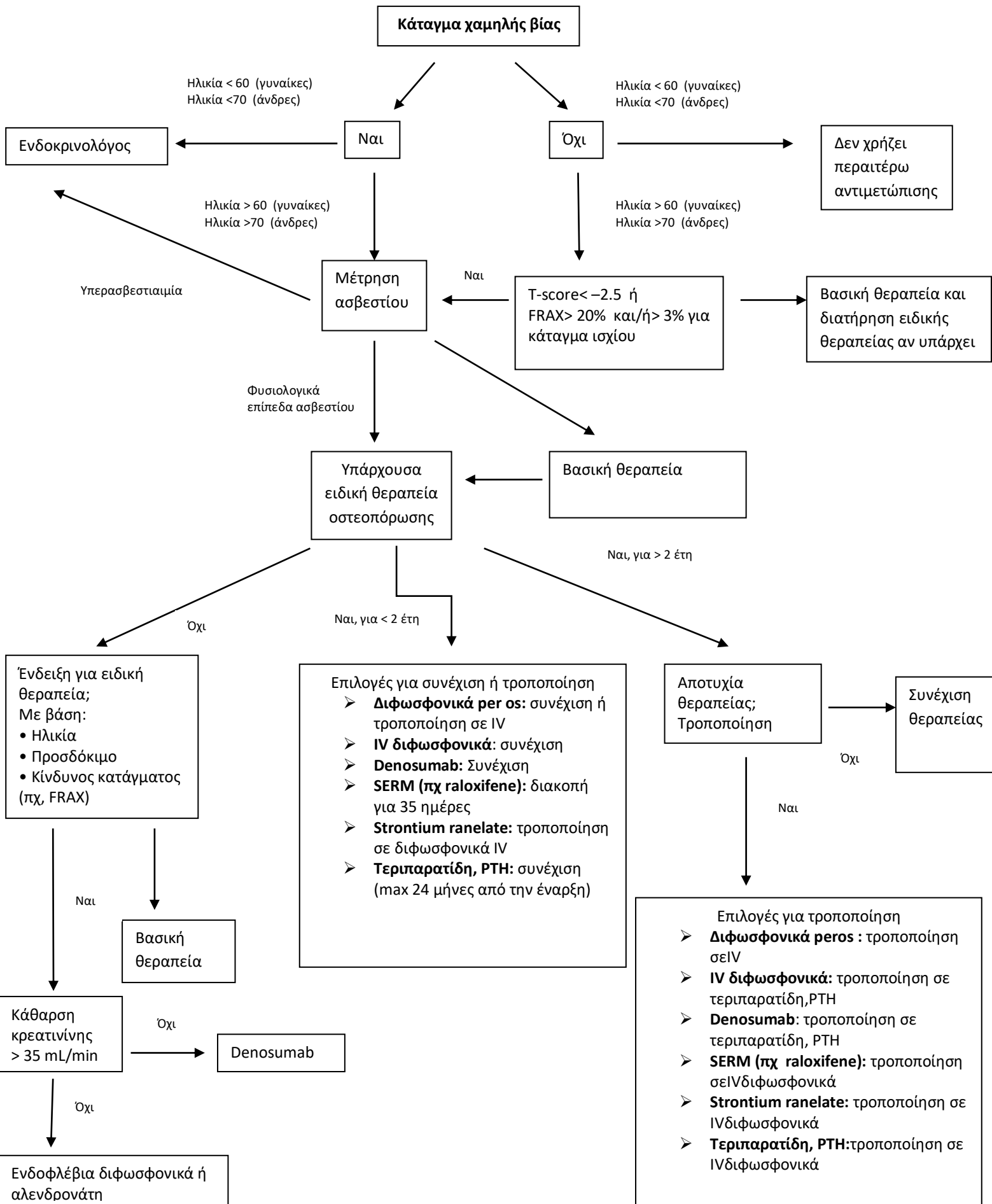
διαθέσιμες επιλογές. Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιοστεοπορωτική αγωγή για πάνω από 2 έτη, χρειάζεται να διερευνηθεί το ενδεχόμενο αποτυχίας της αγωγής. Σε περίπτωση αποτυχία της αγωγής, η αγωγή τροποποιείται με βάση τον αλγόριθμο (διαθέσιμες επιλογές για τροποποίηση: τεριπαρατίδη, διφωσφονικά ενδοφλεβίως).

- Σε ασθενείς με υπασβεστιαμία πραγματοποιείται η χορήγηση της βασικής θεραπείας και εν συνεχεία θα εφαρμόζεται ο αλγόριθμος όπως ανωτέρω.

Ο αλγόριθμος συνοψίζεται στην Εικόνα 3.

|

Εικόνα 3. Αλγόριθμος δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων



II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη των αποτελεσμάτων της ενδοοσσοκομειακής εφαρμογής του αλγορίθμου δευτερογενούς πρόληψης καταγμάτων του οργανισμού ΑΟ, και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του.

Οι πρωτογενείς σκοποί της μελέτης αποτελούν:

1. Η καταγραφή της συμμόρφωσης (persistence) των ασθενών με την χορηγηθείσα αντιοστεοπορωτική αγωγή.
2. Η καταγραφή της επίπτωσης του δεύτερου κατάγματος και η σύγκριση της επίπτωσης μεταξύ συμμορφωμένων και μη-συμμορφωμένων ασθενών.

Υλικό και μεθοδολογία

Σχεδιασμός μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, η οποία αποτελεί μία προοπτική μελέτη κοόρτης, συμπεριλήφθησαν ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν στην Ορθοπαιδική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου λόγω κατάγματος ισχίου χαμηλής βίας, κατά την χρονική περίοδο από τον Μάρτιο 2020 έως τον Μάιο 2022. Η μελέτη έλαβε έγκριση από

την επιτροπή βιοηθικής του νοσοκομείου και σχεδιάστηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες Strengthening the Reporting of Cohort Studies in Surgery (STROCS) 2021, οι οποίες αφορούν τις μελέτες κοόρτης στις χειρουργικές ειδικότητες. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής:

1. American Society of Anesthesiologists (ASA) score μεγαλύτερο του 4
2. Παθολογικό κατάγμα ισχίου, οφειλόμενο σε άλλες παθολογίες πέραν της οστεοπόρωσης, όπως μεταστατική νόσος
3. Μη-χειρουργική αντιμετώπιση του κατάγματος ισχίου για το οποίο ο ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο
4. Άρνηση του ασθενούς να συμμετάσχει στη μελέτη

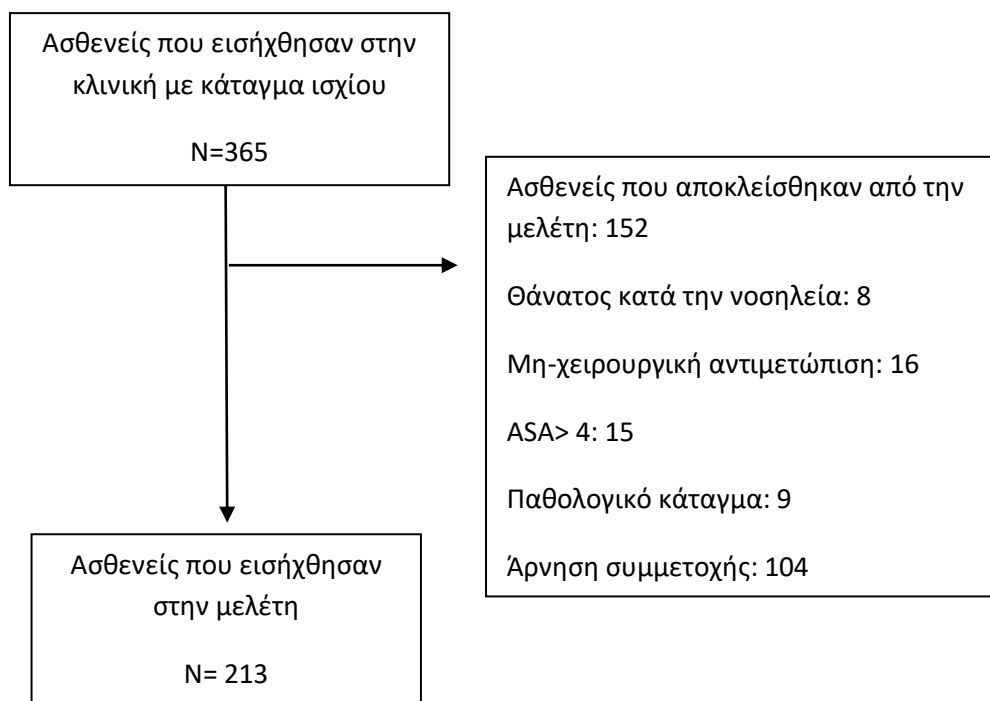
Υπολογισμός μεγέθους δείγματος

Οι αναλύσεις οι οποίες διενεργήθηκαν για τον σχεδιασμό της μελέτης ανέδειξαν ότι απαιτούνται 39 συμβάματα δεύτερου κατάγματος ή θανάτου για να υπάρχει δυνατότητα ανίχνευσης ενός πηλίκου κινδύνου ίσου με 2,5 (hazard ratio = 2,5) για τα δύο συμβάματα, συγκρίνοντας τους ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή με αυτούς που παρέμειναν συμμορφωμένοι με αυτή, υποθέτοντας αναλογία συμμόρφωσης προ μη-συμμόρφωσης 2:3, στατιστική ισχύ 80% και επίπεδο σημαντικότητας 5%. (166) Υποθέτοντας ποσοστό επίπτωσης συμβαμάτων 10% και ποσοστό περικοπής (λόγω απώλειας από την

παρακολούθηση) 35%, απαιτείται εισαγωγή 200 ασθενών στην μελέτη, 80 στην ομάδα συμμόρφωσης και 120 στην ομάδα συμμόρφωσης, ώστε να προκύψουν 39 συμβάματα.

Δείγμα της μελέτης

Κατά την χρονική περίοδο της μελέτης εισήχθησαν στην Ορθοπαιδική κλινική 365 ασθενείς με κάταγμα ισχίου. Οκτώ ασθενείς απεβίωσαν κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους, 16 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν μη-χειρουργικά, 15 ασθενείς δεν εισήχθησαν στην μελέτη λόγω ASA>4, 9 ασθενείς λόγω παθολογικού κατάγματος, το οποίο οφειλόταν σε άλλη παθολογία, ενώ 104 ασθενείς αρνήθηκαν να εισαχθούν στη μελέτη. Στην μελέτη τελικά εισήχθησαν 213 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Η συλλογή του δείγματος συνοψίζεται στην Εικόνα 4. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 81 έτη και το 76% ήταν γυναίκες. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών συνοψίζονται στον Πίνακα 4.



Εικόνα 4. Διάγραμμα ροής της συλλογής του δείγματος των ασθενών

Μεταβλητή	n (%) ή μέσος όρος \pm SD
Θήλυ φύλο	163 (76.5%)
Ηλικία (έτη)	80.6 \pm 9.0
Ηλικιακές κατηγορίες (έτη)	
60-69	19 (8.9%)
70-79	63 (29.6%)
80-89	103 (48.4%)
90-99	28 (13.1%)
Parker mobility score	7.0 \pm 2.3
Ημέρες νοσηλείας πριν την έναρξη της θεραπείας	13.3 \pm 12.5
Ιστορικό λήψης αντιοστεοπορωτικής αγωγής	57 (26.8%)
Πολυφαρμακία	88 (41.3%)
Λήψη αντικαταθλιπτικής αγωγής	58 (27.2%)
Γνωσιακή διαταραχή (AMTS < 4)	94 (44.1%)
Charlson comorbidity index	1.9 \pm 1.1

Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία των στοιχείων και άλλοι παράγοντες

Διαχείριση ασθενών

Κατά την διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών που εισήχθησαν στην μελέτη, πραγματοποιήθηκε ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος της οστεοπόρωσης, ο οποίος περιλαμβάνει:

- Γενική αίματος
- Ασβέστιο ορού (διορθωμένο με βάση την αλβουμίνη)
- Φώσφορο ορού
- Κρεατινίνη ορού
- Υπολογισμό κάθαρσης της κρεατινίνης, με βάση την εξίσωση Cockcroft-Gault
- Αλκαλική φωσφατάση ορού (ALP)
- Παραθορμόνη (PTH)
- Θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH)
- Βιταμίνη D

Μετά την χειρουργική αντιμετώπιση του κατάγματος οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε απορροφησιμετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA, General Electric Lunar Prodigy) στο Τμήμα Ιατρικής Απεικόνισης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Κατόπιν εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος του οργανισμού ΑΟ, όπως περιγράφηκε παραπάνω.

Μεταβλητές έκβασης

Οι πρωτογενείς σκοποί της μελέτης ήταν η καταγραφή της συμμόρφωσης με την χορηγηθείσα αντιοστεοπορωτική αγωγή και η επίπτωση του δεύτερου κατάγματος, σε συμμορφωμένους και μη-συμμορφωμένους ασθενείς. Ως μη-συμμόρφωση με την αγωγή ορίστηκε η πλήρης διακοπή της λήψης της αγωγής. Επιπλέον συλλέχθηκαν στοιχεία σχετικά με την ηλικία, το φύλο, την βαθμολογία στην κλίμακα κινητικότητας Parker (Parker mobility score) (1), το είδος της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας που χορηγήθηκε, ιστορικό παλαιότερης λήψης αντιοστεοπορωτικής αγωγής, πολυφαρμακία (>5 φάρμακα) (2), λήψη αντικαταθλιπτικής αγωγής, παρουσία γνωσιακής διαταραχής με Abbreviated Mental Test score (AMTS) <4 (3), και τις συνοσηρότητες των ασθενών, υπολογίζοντας τον δείκτη συνοσηρότητας Charlson. (4) Τα στοιχεία αυτά αναλύθηκαν ως προβλεπτικοί παράγοντες της μη-συμμόρφωσης στην αγωγή. (5)

Στατιστική ανάλυση

Για τον υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης των τριών εκβάσεων που αποτελούν τα αντικείμενα της μελέτης, δηλαδή της συμμόρφωσης με την αγωγή, του δεύτερου κατάγματος και του θανάτου χρησιμοποιήθηκε ανάλυση επιβίωσης (167,168). Η συμμόρφωση με την αγωγή εκφράστηκε ως ο χρόνος από την έναρξη της θεραπείας έως την διακοπή της. Η μέθοδος Kaplan–Meier χρησιμοποιήθηκε για να υπολογίσει την αθροιστική πιθανότητα συμμόρφωσης με την αγωγή στην πορεία του χρόνου, έως και 2 έτη από την έναρξη της θεραπείας. Οι καμπύλες επιβίωσης συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων ασθενών που λάμβαναν διαφορετικά είδη θεραπείας με την χρήση της δοκιμασίας log-rank. Για τον υπολογισμό του πηλίκου κινδύνου (hazard ratio, HR) διακοπής της

θεραπείας χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox, προσαρμοσμένο για τους προβλεπτικούς παράγοντες.

Για την περιγραφή της επίδρασης του είδους της αντιοστεοπορωτικής αγωγής και της συμμόρφωσης με την θεραπεία στον κίνδυνο δεύτερου κατάγματος και την θνητότητα, για διάφορες χρονικές στιγμές παρακολούθησης, κατασκευάστηκαν διαγράμματα αθροιστικής επίπτωσης και πραγματοποιήθηκε σύγκριση με την χρήση τροποποιημένης δοκιμασίας log-rank, υπολογίζοντας τον θάνατο ως ανταγωνιστική έκβαση. (169) Ένα επεκταμένο μοντέλο Cox χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των ηλικιακών κινδύνου δεύτερου κατάγματος και θανάτου, προσαρμοσμένο στους προβλεπτικούς παράγοντες. Η συμμόρφωση με την θεραπεία αξιολογήθηκε ως χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή.

Σε όλες τις αναλύσεις, ως χρονική στιγμή μηδέν θεωρήθηκε η χρονική στιγμή της έναρξης της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά την διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης δεν προέκυπτε κανένα από τα συμβάματα που αποτελούσαν αντικείμενο της μελέτης ή υπήρξε διακοπή της παρακολούθησης από του ασθενείς, ο χρόνος, πραγματοποιήθηκε λογοκρισία στην τελευταία ημερομηνία παρακολούθησης. Για καμία από τις μεταβλητές της μελέτης δεν υπήρχε απώλεια τιμών. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού Stata, version 17 (Stata Corp., College Station, TX, USA). Για τα αποτελέσματα της στατιστικής ορίστηκε ως όριο στατιστικής σημαντικότητας η τιμή $p < 0.05$.

Αποτελέσματα

Χειρουργικές παρεμβάσεις

Από τους 213 ασθενείς που εισήχθησαν συνολικά στην μελέτη, 128 ασθενείς έφεραν διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου. Για την χειρουργική αντιμετώπιση του κατάγματος ενδομυελική ήλωση πραγματοποιήθηκε σε 124 ασθενείς, ενώ οστεοσύνθεση με πλάκα και κοχλία συμπίεσης (dynamic hip screw) πραγματοποιήθηκε σε 4 ασθενείς. Οκτώ ασθενείς έφεραν διατροχαντήριο κάταγμα, το οποίο αντιμετωπίστηκε με ενδομυελική ήλωση και 76 ασθενείς έφεραν κάταγμα του αυχένα του μηριαίου. Σε 74 από τους ασθενείς αυτούς πραγματοποιήθηκε ημιαρθροπλαστική ισχίου και σε 2 ασθενείς εσωτερική οστεοσύνθεση.

Επιπλοκές

Μετεγχειρητικές επιπλοκές προέκυψαν συνολικά σε 9 ασθενείς (4,2%). Οι επιπλοκές αυτές ήταν: εξάρθρημα ημιαρθροπλαστικής ισχίου σε 3 ασθενείς, επιπολής λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος σε 3 ασθενείς, εν τω βάθει λοίμωξη η οποία έχρηζε επανεπέμβασης σε 2 ασθενείς και cut-out του κεντρικού κοχλία του ενδομυελικού σε 1 ασθενή.

Χορήγηση αντιοστεοπορωτικής Θεραπείας

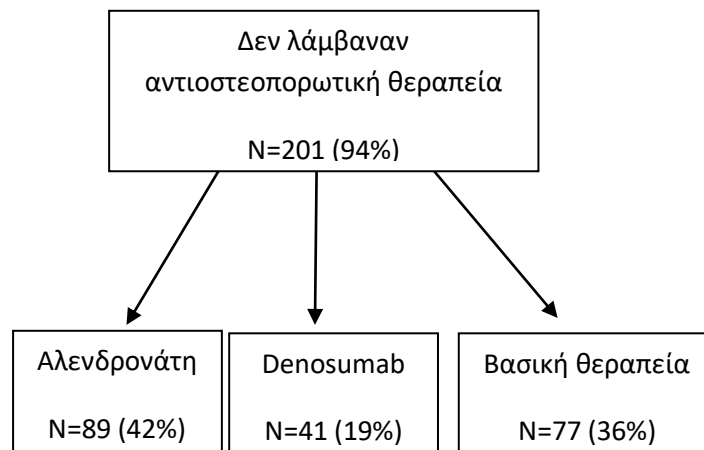
Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών λάμβανε θεραπεία για την οστεοπόρωση. Μόλις 12 ασθενείς (6%) λάμβαναν κάποιο είδος αντιοστεοπορωτικής θεραπείας, ενώ 44 ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία παλαιότερα αλλά κατά την χρονική στιγμή της εισαγωγής η αγωγή είχε διακοπεί. Συνολικά, 157 ασθενείς (74%) δεν είχαν υποβληθεί ποτέ σε μέτρηση οστικής πυκνότητας και δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία.

Μετά την εφαρμογή του αλγορίθμου για τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αντιοστεοπορωτική θεραπεία, αλενδρονάτη συνταγογραφήθηκε σε 89 ασθενείς (42%) και denosumab σε 35 ασθενείς, λόγω τιμής κάθαρσης της κρεατινίνης <35 ml/min. Ταυτόχρονα με την χορήγηση των ειδικών θεραπειών χορηγήθηκε βασική θεραπεία, η οποία αποτελείται από 1000 mg ασβεστίου και 800 IU βιταμίνης D. Μεμονωμένη βασική θεραπεία χορηγήθηκε σε 77 ασθενείς (36%), λόγω πολλαπλών συνοσηροτήτων (74 ασθενείς) και σε 3 ασθενείς που αρνήθηκαν να λάβουν ειδική θεραπεία.

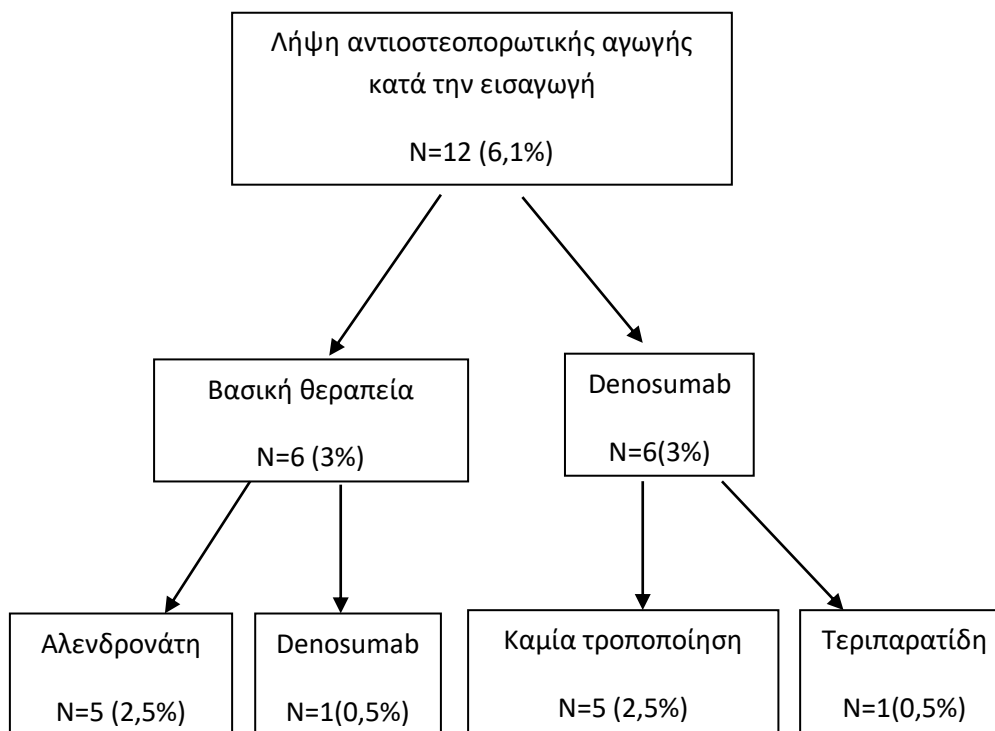
Όσον αφορά τους 12 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία κατά την εισαγωγή, 5 από αυτούς (2%) λάμβαναν denosumab για λιγότερο από 2 έτη, και η αγωγή δεν τροποποιήθηκε. Έξι ασθενείς (3%) λάμβαναν βασική θεραπεία κατά την εισαγωγή. Σε 5 (2%) από αυτούς χορηγήθηκε αλενδρονάτη και σε έναν (0,4%) denosumab. Μία ασθενής λάμβανε denosumab για 5 έτη, ο οποίος είχε υποστεί 2 κατάγματα χαμηλής βίας κατά την διάρκεια της θεραπείας, συνεπώς θεωρήθηκε ότι η θεραπεία είχε αποτύχει και στον ασθενή αυτόν συνταγογραφήθηκε τεριπαρατίδη. Συνολικά, αλενδρονάτη συνταγογραφήθηκε σε 94 ασθενείς (44%), denosumab συνταγογραφήθηκε σε 41 ασθενείς (19%), τεριπαρατίδη συνταγογραφήθηκε σε 1 ασθενή (0.5%) και βασική θεραπεία σε 77 ασθενείς (36%). Η κατανομή των ειδών της θεραπείας συνοψίζεται στον Πίνακα 2 και στις Εικόνες 2 και 3.

Είδος θεραπείας	n (%)
Βασική θεραπεία	77 (36.2%)
Denosumab	41 (19.2%)
Αλενδρονάτη	94 (44.1%)
Τεριπαρατίδη	1 (0.5%)

Πίνακας 5. Κατανομή των 4 ειδών της θεραπείας



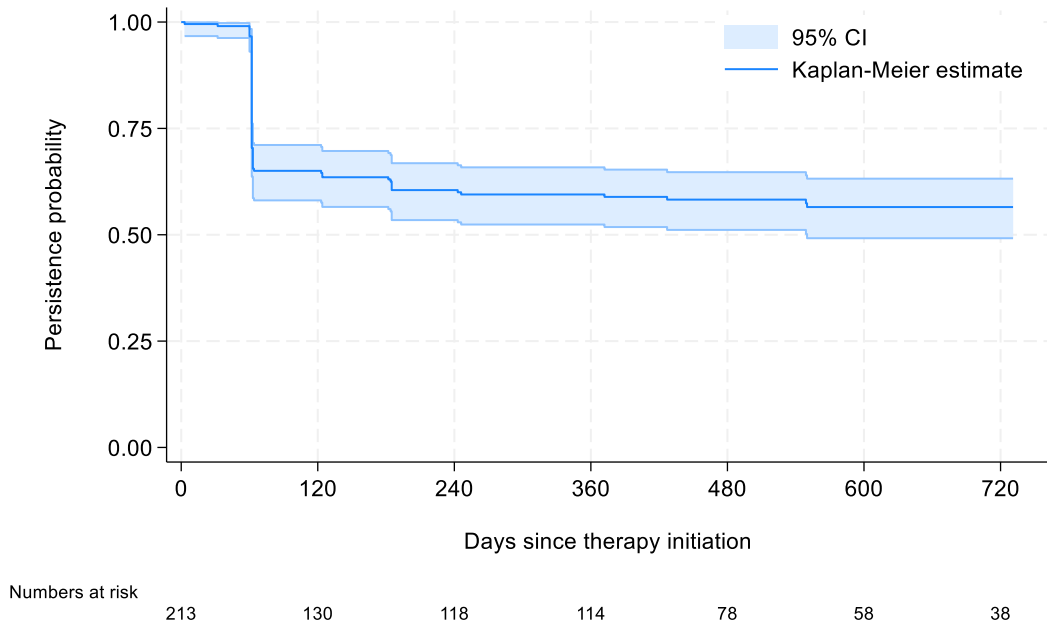
Εικόνα 5. Διάγραμμα ροής της κατανομής των θεραπειών που συνταγογραφήθηκαν στους ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή για την οστεοπόρωση κατά την εισαγωγή.



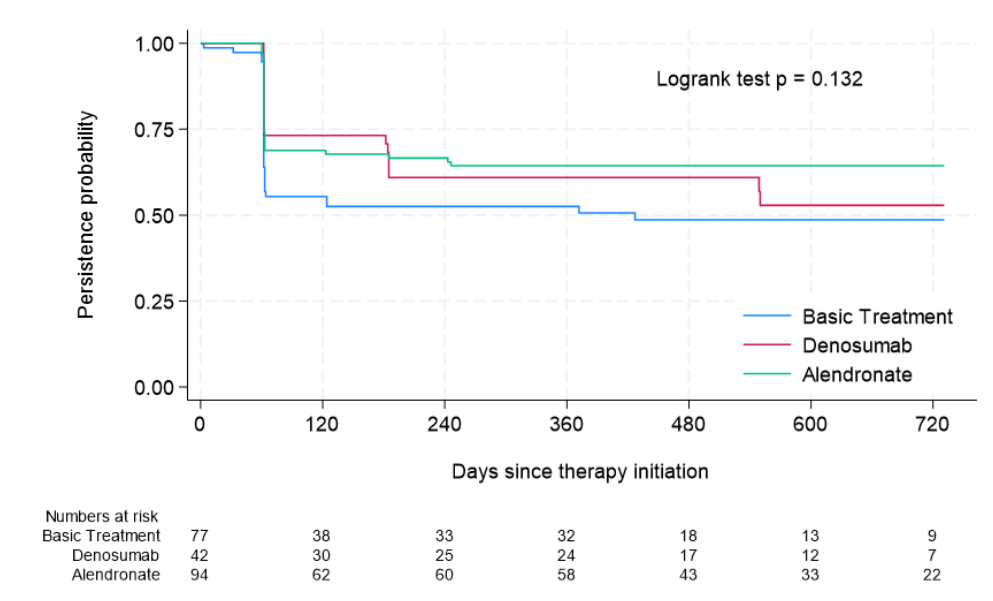
Εικόνα 6. Διάγραμμα ροής της κατανομής των θεραπειών που συνταγογραφήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή για την οστεοπόρωση κατά την εισαγωγή.

Συμμόρφωση με την θεραπεία

Κατά την διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης, 126 (59%) ασθενείς παρέμειναν στην αντιοστεοπορωτική αγωγή η οποία συνταγογραφήθηκε κατά την διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο. Η ανάλυση Kaplan-Meier ανέδειξε μείωση της συμμόρφωσης από 97% (95% CI 93 –98%) στους 2 μήνες σε 59% (95%CI 52 – 66%) στο 1 έτος, για όλα τα είδη θεραπείας. Η συμμόρφωση στα 2 έτη παρέμεινε στο επίπεδο του 58% (95% CI 51 – 65%). Συγκρίνοντας τη συμμόρφωση μεταξύ των 3 ειδών θεραπείας, η συμμόρφωση ήταν υψηλότερη με την αλενδρονάτη και το denosumab από ότι με την βασική θεραπεία, ωστόσο η διαφορά ήταν στατιστικά μη-σημαντική (Εικόνα 2 και πίνακες 3,4)



Εικόνα 7. Ανάλυση Kaplan-Meier της συμμόρφωσης με την θεραπεία.



Εικόνα 8. Ανάλυση Kaplan-Meier της συμμόρφωσης με την θεραπεία με βάση το είδος της θεραπείας

Είδος Θεραπείας	Ημέρα	Πιθανότητα συμμόρφωσης	95% CI
Βασική θεραπεία	30	0.99	0.91 1.00
.	60	0.95	0.86 0.98
.	180	0.53	0.40 0.63
.	270	0.53	0.40 0.63
.	365	0.53	0.40 0.63
.	540	0.49	0.36 0.60
.	730	0.49	0.36 0.60
Denosumab	30	1.00	. .
.	60	1.00	. .
.	180	0.73	0.57 0.84
.	270	0.61	0.44 0.74
.	365	0.61	0.44 0.74
.	540	0.61	0.44 0.74
.	730	0.53	0.35 0.68
Αλενδρονάτη	30	1.00	. .
.	60	0.97	0.90 0.99
.	180	0.68	0.57 0.76
.	270	0.64	0.54 0.73
.	365	0.64	0.54 0.73
.	540	0.64	0.54 0.73
.	730	0.64	0.54 0.73

Πίνακας 6. Αποτελέσματα της ανάλυσης Kaplan-Meier για την πιθανότητα συμμόρφωσης με τα διαφορετικά είδη θεραπείας σε διαφορετικές χρονικές στιγμές από την έναρξη της θεραπείας

Ημέρα	Πιθανότητα συμμόρφωσης	95% CI
30	1.00	0.97
60	0.97	0.93
180	0.64	0.57
270	0.59	0.52
365	0.59	0.52
540	0.58	0.51
730	0.57	0.49

Πίνακας 7. Αποτελέσματα της ανάλυσης Kaplan-Meier για την πιθανότητα συμμόρφωσης με την θεραπεία σε διαφορετικές χρονικές στιγμές από την έναρξη της θεραπείας.

Όσον αφορά τα στοιχεία των ασθενών τα οποία αναλύθηκαν ως προβλεπτικοί παράγοντες μη-συμμόρφωσης με την αγωγή, οι γυναίκες ασθενείς είχαν υψηλότερη συμμόρφωση με την αγωγή, 62% σε σύγκριση με 38% των ανδρών ασθενών. Επιπλέον, οι ασθενείς οι οποίοι συμμορφώθηκαν με την αγωγή είχαν χαμηλότερο δείκτη συννοσηρότητας Charlson (1.7 ± 1.1) σε σχέση με τους μη-συμμορφωμένους ασθενείς (2.1 ± 1.1). Κατά την πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης, το άρρεν φύλο (HR 1.59; 95%CI 0.94 – 2.66) και ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson (HR 1.40 per unit; 95%CI 0.99 – 1.99) συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο κίνδυνο διακοπής της θεραπείας, ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα στοιχεία συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Προβλεπτικοί παράγοντες διακοπής της Θεραπείας	HR (95% CI)	p-value
Άρρεν φύλο	1.59 (0.94-2.66)	0.081
Ηλικία (αύξηση ανά 10 έτη)	0.89 (0.68-1.17)	0.412
Κλίμακα Parker (αύξηση ανά μονάδα)	0.90 (0.81-1.00)	0.060
Βασική θεραπεία vs denosumab	1.33 (0.58-3.04)	0.504
Βασική θεραπεία vs αλενδρονάτη	1.14 (0.50-2.61)	0.751
Ιστορικό λήψης αντιοστεοπορωτικής αγωγής	0.97 (0.55-1.73)	0.918
Πολυφαρμακία	0.90 (0.57-1.42)	0.647
Λήψη αντικαταθλιπτικής αγωγής	0.66 (0.39-1.12)	0.124
Γνωσιακή διαταραχή	1.09 (0.68-1.74)	0.732
Δείκτης Charlson (αύξηση ανά μονάδα)	1.40 (0.99-1.99)	0.055
Ημέρες νοσηλείας (αύξηση ανά 5 ημέρες)	0.95 (0.73-1.22)	0.673

Πίνακας 8. Αποτελέσματα του πολυμεταβλητού μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox, το οποίο υπολογίζει το πηλίκo κινδύνου διακοπής της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας σε σχέση με το είδος της θεραπείας και άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών.

	Μη-συμμορφωμένοι N=87	Συμμορφωμένοι N=126	p-value
Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)	94.7 ± 95.5	525.5 ± 210.4	<0.001
Θήλυ φύλο	62 (71.3%)	101 (80.2%)	0.13
Ηλικία (έτη)	80.8 ± 10.1	80.5 ± 8.2	0.80
Parker mobility score	6.6 ± 2.3	7.2 ± 2.2	0.086
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	12.7 ± 4.4	13.8 ± 15.9	0.53
Είδος θεραπείας			0.29
Βασική θεραπεία	36 (41.4%)	41 (32.5%)	
Denosumab	18 (20.7%)	24 (19.0%)	
Αλενδρονάτη	33 (37.9%)	61 (48.4%)	
Ιστορικό λήψης αντιοστεοπορωτικής αγωγής	20 (23.0%)	37 (29.4%)	0.30
Πολυφαρμακία	36 (41.4%)	52 (41.3%)	0.99
Λήψη αντικαταθλιπτικών	19 (21.8%)	39 (31.0%)	0.14
Παρουσία γνωσιακής διαταραχής (AMT4 < 4)	42 (48.3%)	52 (41.3%)	0.31
Δείκτης Charlson	2.1 ± 1.1	1.7 ± 1.1	0.027

Πίνακας 9. Σύγκριση των χαρακτηριστικών μεταξύ συμμορφωμένων και μη-συμμορφωμένων ασθενών

Δεύτερο κάταγμα

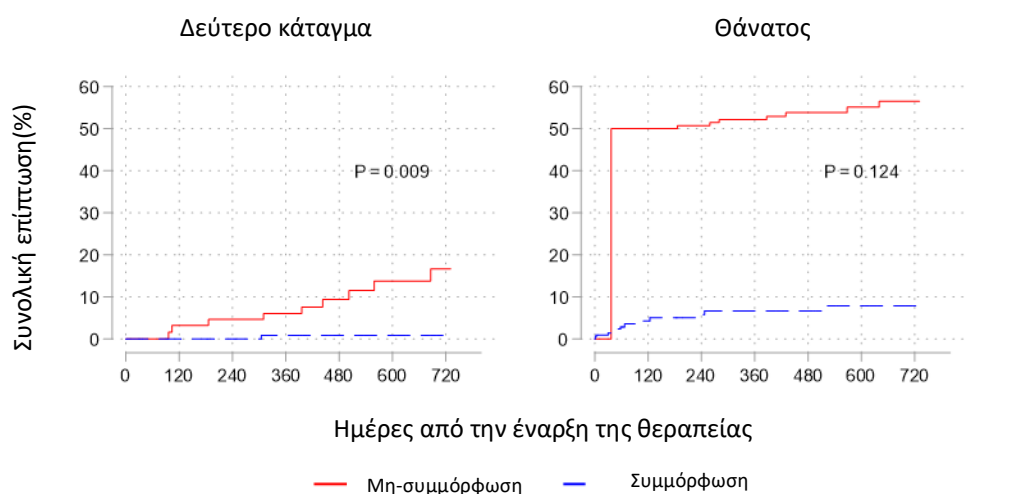
Κατά την διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης, 10 ασθενείς (4,7%) υπέστησαν δεύτερο κάταγμα. Δεύτερο κάταγμα υπέστησαν 1/126 (0,8%) από τους συμμορφωμένους ασθενείς και 9/87 (11,4%) από τους μη-συμμορφωμένους ασθενείς. Τα κατάγματα τα οποία καταγράφηκαν ήταν τα εξής: 1 κάταγμα περιφερικής κερκίδας, 1 κάταγμα αντιβραχίου, 2 σπονδυλικά κατάγματα, 1 περιπροθετικό κάταγμα μηριαίου και 4 κατάγματα του ετερόπλευρου ισχίου. Η επίπτωση του δεύτερου κατάγματος ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που δεν παρέμειναν στην αγωγή (Εικόνα 5). Η πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης (Πίνακας 3) ανέδειξε ανεξάρτητη και στατιστικά σημαντική συσχέτιση της συμμόρφωσης με την αγωγή με μικρότερο κίνδυνο δεύτερου κατάγματος (cause-specific HR 0.05; 95%CI 0.01 – 0.45; $p = 0.007$)

Μεταβλητή	Δεύτερο κατάγμα		Θάνατος	
	csHR (95% CI)	p-value	csHR (95% CI)	p-value
Denosumab ή αλενδρονάτη (vs. βασική θεραπεία)	0.49 (0.09-2.78)	0.421	1.20 (0.19-7.47)	0.846
Συμμόρφωση με την θεραπεία	0.05 (0.01-0.45)	0.007	0.52 (0.16-1.71)	0.281
Άρρεν φύλο	0.48 (0.08-2.73)	0.407	0.41 (0.11-1.59)	0.199
Ηλικία (ανά 10 έτη)	1.08 (0.49-2.39)	0.848	1.40 (0.68-2.90)	0.358
Parker score (ανά μονάδα)	1.07 (0.77-1.48)	0.699	0.72 (0.57-0.90)	0.004
Πολυφαρμακία	1.73 (0.43-6.89)	0.437	0.34 (0.11-1.06)	0.062
Λήψη αντικαταθλιπτικών	2.79 (0.67-11.72)	0.160	2.24 (0.81-6.21)	0.120
Παρουσία γνωσιακής διαταραχής	0.72 (0.15-3.60)	0.694	0.67 (0.22-2.04)	0.484
Δείκτης Charlson (ανά μονάδα αύξησης)	1.20 (0.46-3.13)	0.704	1.48 (0.59-3.71)	0.408
Ημέρες νοσηλείας (ανά 5 ημέρες αύξηση)	0.93 (0.44-1.95)	0.849	1.23 (1.07-1.42)	0.004

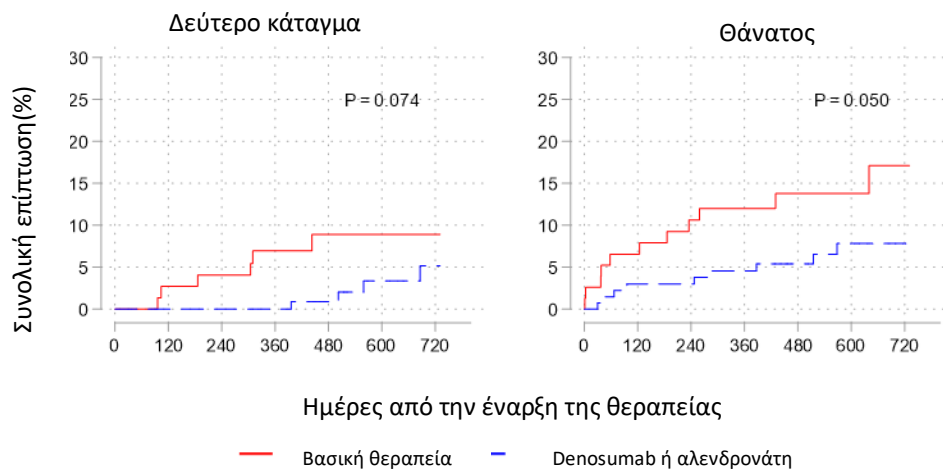
Πίνακας 10. Αποτελέσματα του πολυμεταβλητή μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox, το οποίο υπολογίζει το πηλίκo κινδύνου δεύτερου κατάγματος και θανάτου σε σχέση με το είδος της θεραπείας, συμμόρφωση με την θεραπεία και άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών.

Θνητότητα

Κατά την διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης, 20 ασθενείς (9,4%) απεβίωσαν. Η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν βασική θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν αλενδρονάτη ή denosumab. Επιπλέον η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που δεν παρέμειναν στην αγωγή (Εικόνα 5). Στην πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης (Πίνακας 3), η συμμόρφωση με την αγωγή συσχετίστηκε με χαμηλότερη, ωστόσο στατιστικά μη-σημαντική θνητότητα. (cause-specific HR 0.52; 95% CI 0.16-1.71; $p= 0.281$). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 4.



Εικόνα 9. Συνολική επίπτωση του δεύτερου κατάγματος (αριστερά) και θανάτου (δεξιά) σε σχέση με την συμμόρφωση στην θεραπεία.



Εικόνα 10. Συνολική επίπτωση του δεύτερου κατάγματος (αριστερά) και θανάτου (δεξιά) σε σχέση με το είδος της θεραπείας.

Αποτελέσματα	
Συμμόρφωση με την θεραπεία	
Διακοπή	87 (40.8%)
Παραμονή στην θεραπεία	126 (59.2%)
Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)	358.6 ± 279.9
Συμβάματα κατά την διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης	
Χωρίς συμβάματα	183 (85.9%)
Δεύτερο κάταγμα	10 (4.7%)
Θάνατος	20 (9.4%)

Πίνακας 11. Σύνοψη των αποτελεσμάτων της μελέτης

Συζήτηση

Εξαιτίας του αποδεδειγμένου υψηλού κινδύνου δεύτερου κατάγματος μετά το αρχικό κάταγμα, ειδικά αν το αρχικό κάταγμα είναι κάταγμα ισχίου, η δευτερογενής πρόληψη των καταγμάτων με την χορήγηση της κατάλληλης αντιοστεοπορωτικής αγωγής είναι ένα απαραίτητο και εξαιρετικά σημαντικό κομμάτι της θεραπείας των καταγμάτων χαμηλής βίας. Παρ' όλα αυτά, τα ποσοστά χορήγησης θεραπείας της οστεοπόρωσης μετά το πρώτο κάταγμα παραμένουν ανεπαρκή, λόγω του ότι ένα μεγάλο μέρος από τους ορθοπαιδικούς χειρουργούς που θεραπεύουν τα κατάγματα δεν προχωρούν σε διερεύνηση και θεραπεία της οστεοπόρωσης, και επιπλέον σε μεγάλο αριθμό νοσηλευτικών ιδρυμάτων δεν υπάρχουν διαθέσιμες οι εξειδικευμένες υπηρεσίες για την θεραπεία της οστεοπόρωσης, όπως η υπηρεσία ελέγχου καταγμάτων και η ορθογηριατρική συνφροντίδα. (113) Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, εφαρμόστηκε ενδονοσοκομειακά ο αλγόριθμος του οργανισμού ΑΟ, ο οποίος έχει σχεδιαστεί συγκεκριμένα για την χρήση από ορθοπαιδικούς χειρουργούς, χωρίς εξειδικευμένες γνώσεις οστεοπόρωσης, έτσι ώστε να χορηγούν αντιοστεοπορωτική αγωγή μετά από ένα κάταγμα χαμηλής βίας χωρίς την διαρκή συμβολή άλλων ειδικοτήτων.

Στην κλινική μελέτη της παρούσας διδακτορικής διατριβής διαπιστώθηκαν δύο εξαιρετικά σημαντικά ευρήματα σχετικά με την δευτερογενή πρόληψη των καταγμάτων χαμηλής βίας. Το πρώτο εύρημα είναι ότι η ενδονοσοκομειακή έναρξη αντιοστεοπορωτικής θεραπείας με τη χρήση του αλγορίθμου του οργανισμού ΑΟ οδήγησε σε ποσοστό διετούς συμμόρφωσης με την θεραπεία 58%, το οποίο είναι ένα από τα υψηλότερα στην βιβλιογραφία σχετικά με την θεραπεία της οστεοπόρωσης. Το δεύτερο εύρημα είναι ότι ο αλγόριθμος του οργανισμού ΑΟ μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην πρόληψη του δεύτερου κατάγματος, καθώς μόλις 1/126 συμμορφωμένους ασθενείς υπέστη δεύτερο

κάταγμα (0.8%), σε σύγκριση με 9/87 (11,4%) μη-συμμορφωμένους ασθενείς. Η πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της συμμόρφωσης με την αγωγή με μειωμένο κίνδυνο δεύτερου κατάγματος. Επιπλέον, η συμμόρφωση στην αγωγή συσχετίστηκε με μειωμένη θνητότητα, ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Η μείωση της συμμόρφωσης με την φαρμακευτική αγωγή σε βάθος χρόνου από την έναρξη της θεραπείας είναι ένα κοινό πρόβλημα σε όλα τα νοσήματα που απαιτούν χρόνια φαρμακοθεραπεία. Πολλαπλές μελέτες σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και διαβήτη έχουν αναδείξει σημαντική μείωση της συμμόρφωσης με την θεραπεία εντός 12 μηνών από την έναρξη της. (170) Το ποσοστό των ασθενών που παραμένει στην αγωγή μετά από ένα έτος μπορεί να μειωθεί μέχρι και στο 35% σε αυτά τα νοσήματα, ενώ ο μέσος όρος είναι 61,7% στην Ευρώπη και 51,1% στις ΗΠΑ. (171) Παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταγραφεί και στις μελέτες σχετικά με την συμμόρφωση στην θεραπεία της οστεοπόρωσης, με τα ποσοστά συμμόρφωσης ωστόσο να είναι ακόμα χαμηλότερα στην οστεοπόρωση. (172)

Οι συχνά χρησιμοποιούμενες κατηγορίες αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων είναι τα διφωσφονικά, τα denosumab, οι εκλεκτικοί τροποποιητές οιστρογονικών υποδοχών και τα ανάλογα παραθορμόνης. (172) Τα ποσοστά συμμόρφωσης με την θεραπεία της οστεοπόρωσης κυμαίνονται από 17% έως 74% στο ένα έτος και από 12,9% έως 60% στα 2 έτη. (173,174) Για την πτωχή αυτή μακροχρόνια συμμόρφωση με την θεραπεία έχουν ανευρεθεί πολλαπλοί υπεύθυνοι παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με τον ασθενή και τις συνοδές του παθήσεις, το είδος της θεραπείας και τις πιθανές παρενέργειες, κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες, και τέλος παράγοντες που σχετίζονται με το σύστημα υγείας και την παρεχόμενη φροντίδα και παρακολούθηση. (172)

Αρχικά, όσον αφορά τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και το ατομικό του αναμνηστικό, η πολυφαρμακία και η λήψη φαρμάκων για την θεραπεία πολλαπλών διαφορετικών συνοσηροτήτων ταυτόχρονα έχουν συνδεθεί με μειωμένη συμμόρφωση. (175) Ο συνδυασμός μεγάλου αριθμού διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών με διαφορετικά δοσολογικά σχήματα αποτελεί περίπλοκη διαδικασία για τους ασθενείς, και οδηγεί σε μειωμένη συμμόρφωση με την φαρμακευτική αγωγή. (176) Επιπλέον, η παρουσία γνωσιακών διαταραχών συνδέεται με μειωμένη συμμόρφωση με την αγωγή.(177) Μία κατηγορία συνοσηροτήτων που έχει σημαντική επίδραση στην συμμόρφωση με την φαρμακευτική θεραπεία των χρόνιων παθήσεων είναι οι ψυχιατρικές παθήσεις, όπως η κατάθλιψη. (178) Οι ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη εμφανίζουν χαμηλότερη συμμόρφωση με την φαρμακευτική θεραπεία των χρόνιων παθήσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση σε σχέση με τους ασθενείς που δεν πάσχουν. (178) Η κατάθλιψη έχει την ίδια επίδραση και στην θεραπεία της οστεοπόρωσης, μειώνοντας τα επίπεδα συμμόρφωσης. (172)

Άλλοι σχετιζόμενοι με τον ασθενή παράγοντες που επηρεάζουν την συμμόρφωση είναι το μορφωτικό επίπεδο του ασθενούς, καθώς υπάρχει βιβλιογραφία η οποία αναδεικνύει ότι το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο σχετίζεται με πτωχότερη συμμόρφωση. (179) Εκτός του χαμηλού μορφωτικού επιπέδου, οι ασθενείς με χαμηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας έχουν υψηλότερη πιθανότητα να διακόψουν την αγωγή. (180) Επιπροσθέτως, ένας εξαιρετικά σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την συμμόρφωση είναι η εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με την οστεοπόρωση, τις επιπτώσεις της και τα οφέλη της φαρμακευτικής αγωγής. Οι ασθενείς που δεν έχουν κατανοήσει επαρκώς τα παραπάνω και δεν έχουν συνειδητοποιήσει τα οφέλη της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας και την αναγκαιότητα της λήψης της σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες, έχουν υψηλότερη πιθανότητα να μην παραμείνουν στην συνταγογραφημένη αγωγή. (181,182)

Όσον αφορά το είδος της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας, η συχνότητα δοσολογίας του θεραπευτικού σχήματος το οποίο χρησιμοποιείται επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την συμμόρφωση. Η χρήση θεραπευτικών σχημάτων με δοσολογία υψηλότερης συχνότητας έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη συμμόρφωση. (183,184) Μελέτες έχουν αναδείξει ότι η διαιτητική συμμόρφωση με το denosumab, το οποίο χορηγείται με μία δόση υποδορίως ανά εξάμηνο, είναι υψηλότερη σε σχέση με τα διφωσφονικά. (174) Επίσης η θεραπεία με διφωσφονικά συνδέεται με παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. (185) Η εμφάνιση αυτών των παρενεργειών οδηγεί τους ασθενείς σε πρόωπη διακοπή της αγωγής. (185)

Εκτός από παράγοντες που αφορούν τον ασθενή και το είδος της θεραπείας, οι παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας και ο τρόπος οργάνωσης τους επηρεάζουν τα ποσοστά συμμόρφωσης. Η παρακολούθηση του ασθενούς από μεγάλο αριθμό διαφορετικών ειδικοτήτων ταυτόχρονα, όπως γενικός ιατρός, ορθοπαιδικός χειρουργός και ενδοκρινολόγος έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη συμμόρφωση. (186,187) Επιπρόσθετα, τα ποσοστά συμμόρφωσης είναι υψηλότερα σε περίπτωση που η αγωγή συνταγογραφήθηκε από ειδικούς, όπως ορθοπαιδικούς χειρουργούς ή ενδοκρινολόγους σε σχέση με αγωγή που χορηγήθηκε από γενικούς ιατρούς, (187) ενώ η δυσχερής πρόσβαση σε μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας και φαρμακεία επίσης έχει συσχετισθεί με πτωχότερη συμμόρφωση. (188) Τέλος, οικονομικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην συμμόρφωση με την αγωγή, καθώς η συνταγογράφηση θεραπευτικών σχημάτων με υψηλότερο κόστος καταλήγει σε μειωμένη συμμόρφωση. (189)

Με βάση τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, το πρόβλημα της πτωχής συμμόρφωσης με την φαρμακευτική αγωγή είναι εξαιρετικά πολυδιάστατο, καθώς έχουν ανευρεθεί πολλαπλοί υπεύθυνοι παράγοντες τόσο σχετιζόμενοι με τον ασθενή όσο και με τις παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας. Ο Yeam και οι συνεργάτες του στην συστηματική

ανασκόπηση που διενέργησαν σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν την συμμόρφωση με την θεραπεία της οστεοπόρωσης, η οποία δημοσιεύτηκε το 2018 (172) περιέγραψαν την συμμόρφωση με την αντιοστεοπορωτική αγωγή ως μηριαίο οστό, η διάφυση του οποίου αποτελεί την συμμόρφωση με την αγωγή, η οποία στηρίζεται στις 2 μεταφύσεις, οι οποίες αποτελούν όλους αυτούς τους συμπαράγοντες που επηρεάζουν την συμμόρφωση.

Παρά την περίπλοκη φύση του προβλήματος, οι προσπάθειες για την λύση του είναι επιβεβλημένες, καθώς η αύξηση της συμμόρφωσης με την θεραπεία της οστεοπόρωσης θα μειώσει τον κίνδυνο δεύτερου κατάγματος, γεγονός που θα οδηγήσει στην αποφυγή των καταστροφικών του συνεπειών. Πολλαπλά είδη παρεμβάσεων έχουν προταθεί για την βελτίωση της συμμόρφωσης στην θεραπεία, όπως περισσότερη έμφαση στην εκπαίδευση των ασθενών στην οστεοπόρωση και τις συνέπειες της, τηλεφωνική επικοινωνία ανά συχνά διαστήματα με σκοπό την ενθάρρυνση του ασθενούς να παραμείνει στην αγωγή και τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος σε συνεργασία με τον ασθενή ώστε να καθοριστεί ένα σχήμα το οποίο ο ασθενής να είναι πρόθυμος να ακολουθήσει. (190) Με βάση τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, καμία μέθοδος από αυτές δεν υπερισχύει σαφώς στο να βελτιώσει τα ποσοστά συμμόρφωσης με την θεραπεία. (190)

Οι ενδοοσσοκομειακές παρεμβάσεις όπως η ενδοοσσοκομειακή έναρξη της αντιοστεοπορωτικής αγωγής, σε ασθενείς που νοσηλεύονται λόγω καταγμάτων χαμηλής βίας, ιδιαίτερα στους ασθενείς με κατάγματα ισχίου που αποτελούν την ευπαθέστερη ομάδα ασθενών και έχουν την υψηλότερη πιθανότητα δεύτερου κατάγματος.. Όπως και στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, όπου η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής κατά την διάρκεια νοσηλείας για έμφραγμα του μυοκαρδίου αύξησε την μακροχρόνια συμμόρφωση, (160) η ενδοοσσοκομειακή έναρξη της θεραπείας έχει την ίδια επίδραση και στην οστεοπόρωση. (191) Επιπροσθέτως, σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου η έναρξη της

αντιοστεοπορωτικής θεραπείας σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο οδηγεί σε μειωμένη επίπτωση δεύτερου κατάγματος και μείωση του ποσοστού θνητότητας, (192) συνεπώς η χρονική στιγμή έναρξης της αγωγής είναι πολύ σημαντική και πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν συντομότερα από το εξιτήριο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Σε αυτή την κατεύθυνση κινούνται τα συστήματα υγείας με την εφαρμογή των μοντέλων της ορθογηριατρικής συν-φροντίδας και της υπηρεσίας ελέγχου καταγμάτων, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την χορήγηση της θεραπείας κατά την διάρκεια της νοσηλείας στους ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο, ωστόσο η εφαρμογή τους περιορίζεται από οικονομικούς παράγοντες και πολλοί χειρουργοί δεν έχουν πρόσβαση σε αυτές, όπως συζητήθηκε παραπάνω.

Ο στόχος της εισαγωγής του αλγορίθμου του οργανισμού ΑΟ είναι η επίλυση αυτού του προβλήματος, δίνοντας την δυνατότητα για χορήγηση αντιοστεοπορωτικής θεραπείας από τους ορθοπαιδικούς χειρουργούς χωρίς την συμβολή άλλων ειδικοτήτων και υπηρεσιών. Στην παρούσα μελέτη, η έναρξη της θεραπείας κατά την διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με κάταγμα ισχίου με την εφαρμογή του αλγορίθμου του ιδρύματος ΑΟ οδήγησε σε ποσοστό διετούς συμμόρφωσης με την αγωγή 57%, το οποίο είναι από τα υψηλότερα στην βιβλιογραφία σχετικά με την θεραπεία της οστεοπόρωσης. Όσον αφορά το είδος της θεραπείας, δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην συμμόρφωση μεταξύ των 3 ειδών. Επιπροσθέτως, όπως αναφέρθηκε παραπάνω το θεραπευτικό όφελος της αγωγής βελτιστοποιείται από την η άμεση έναρξη της μετά το εξιτήριο του ασθενούς, συνεπώς έναρξη αντιοστεοπορωτικής αγωγής κατά την διάρκεια της νοσηλείας προσφέρει δύο πολύ σημαντικά πλεονεκτήματα, την αύξηση της συμμόρφωσης και την βελτιστοποίηση του οφέλους από την αγωγή.

Ο τελικός στόχος της χορήγησης θεραπείας για την οστεοπόρωση είναι η πρόληψη του δεύτερου κατάγματος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου στους οποίους ο

κίνδυνος είναι υψηλότερος και οι επιπτώσεις δραματικότερες. Πολλαπλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των διαφορετικών ειδών αντιοστεοπορωτικής θεραπείας για την πρόληψη του δεύτερου κατάγματος σε ασθενείς με κατάγματα χαμηλής βίας και έχουν αναδείξει ότι η επίπτωση του δεύτερου κατάγματος είναι μειωμένη σε ασθενείς που παραμένουν στην αγωγή.

Όσον αφορά την βασική θεραπεία, η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D σε ασθενείς άνωθεν των 50 ετών οδηγεί σε μείωση του κινδύνου κατάγματος κατά 12%, ενώ επιπλέον μειώνει και τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου. (193) Η αποτελεσματικότητα των αντιοστεκλαστικών φαρμάκων στην πρόληψη των καταγμάτων έχει αποτυπωθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών, τόσο για τα διφωσφονικά, (194) αλλά και για το denosumab. (195) Πέραν των αντιοστεοκλαστικών φαρμάκων, η αποτελεσματικότητα της αναβολικής θεραπείας με ανάλογα παραθορμόνης έχει επίσης αναδειχθεί σε μελέτες. (196) Επιπροσθέτως, η μειωμένη επίπτωση του δεύτερου κατάγματος στους συμμορφωμένους ασθενείς με την αγωγή έχει επίσης επιβεβαιωθεί και από πρόσφατες μετα-αναλύσεις. (197,198)

Στην παρούσα μελέτη, η επίπτωση του δεύτερου κατάγματος ήταν μειωμένη σε ασθενείς που παρέμειναν στην αγωγή, η οποία καθορίστηκε από τον αλγόριθμο του οργανισμού ΑΟ. Κατά συνέπεια, τα ευρήματα της μελέτης συνάδουν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας. Η συμμόρφωση με την αντιοστεοπορωτική αγωγή η οποία χορηγείται με την χρήση του αλγόριθμου του οργανισμού ΑΟ οδηγεί σε μειωμένη επίπτωση δεύτερου κατάγματος, γεγονός που καταδεικνύει την χρησιμότητα του αλγορίθμου ως μέσο βελτίωσης της δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων.

Οι ασθενείς με κατάγματα ισχίου χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά θνητότητας. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα κυμαίνεται από 4% έως 8%, και την θνητότητα εντός έτους να κυμαίνεται από 20% έως 40%, (81) ενώ σε ασθενείς με πολλαπλές συνοσηρότητες, η θνητότητα εντός έτους δύναται να φτάσει το 50%. (83) Ένας

μεγάλος αριθμός προβλεπτικών παραγόντων έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, οι οποίοι διακρίνονται σε παράγοντες σχετιζόμενος με τον ασθενή και παράγοντες σχετιζόμενους με την παρεχόμενη ιατρική φροντίδα. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή περιλαμβάνουν την ηλικία, το άρρεν φύλο, την ύπαρξη πολλαπλών συνοσηροτήτων, ιδιαίτερα καρδιαγγειακών, και την επιπλοκή της νοσηλείας με λοίμωξη αναπνευστικού και οξεία νεφρική βλάβη. (199) Οι κύριοι παράγοντες που σχετίζονται με το σύστημα υγείας και την παρεχόμενη φροντίδα είναι η μακρά διάρκεια νοσηλείας, ο μεγάλος χρόνος αναμονής έως την χειρουργική αντιμετώπιση, το είδος της αναισθησίας και η εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας. (199)

Πέραν των ανωτέρω προβλεπτικών παραγόντων, σε ορισμένες μελέτες έχει αναδειχθεί ότι και η συμμόρφωση με την αντιοστεοπορωτική αγωγή σχετίζεται με τα ποσοστά θνητότητας. Εκτός από την μειωμένη επίπτωση δεύτερου κατάγματος, η αντιοστεοπορωτική θεραπεία μετά από κάταγμα έχει συσχετισθεί και με μειωμένη θνητότητα σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου. (200) Για την εξήγηση αυτού του φαινομένου έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί. Πρώτον, η μείωση της επίπτωσης του δεύτερου κατάγματος βελτιώνει το λειτουργικό αποτέλεσμα των ασθενών και συνεπώς την θνητότητα. (201) Επιπλέον, τα διφωσφονικά βελτιώνουν την ισχαιμία του μυοκαρδίου και μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και αρρυθμιών. (202) Αναπόσπαστο κομμάτι της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας είναι και η χορήγηση βιταμίνης D, η οποία επιφέρει πολλαπλά οφέλη, όπως μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων αναπνευστικού και πρόληψη των πτώσεων. (203,204)

Ωστόσο, τα αποτελέσματα άλλων μελετών καθιστούν την επίδραση της αντιοστεοπορωτικής αγωγής στον κίνδυνο θνητότητας αμφιλεγόμενο ζήτημα, καθώς υπάρχουν μελέτες στην βιβλιογραφία οι οποίες δεν αναδεικνύουν στατιστικά σημαντική

διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου που έλαβαν θεραπεία και ασθενείς που δεν έλαβαν. (205,206) Οι περιορισμοί αυτών των μελετών οι οποίοι καθιστούν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων δυσχερή είναι η επίδραση των υπόλοιπων συμπαραγόντων των ασθενών στην θνητότητα και το γεγονός ότι σε πολλές μελέτες τα στοιχεία σχετικά με την συμμόρφωση των ασθενών με την αγωγή είναι ελλιπή. Στην παρούσα μελέτη, η θνητότητα ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που παρέμειναν στην θεραπεία, ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. (200)

Η δευτερογενής πρόληψη των καταγμάτων είναι ένα εξαιρετικά σύνθετο και πολυδιάστατο ζήτημα, για την επίλυση του οποίου ο οργανισμός ΑΟ προσφέρει ένα χρήσιμο εργαλείο. Ο αλγόριθμος είναι ενταγμένος στην δωρεάν διαδικτυακή εφαρμογή ΑΟ Orthogeriatrics (<https://www.aofoundation.org/what-we-do/education/topic-areas/apps-and-onlineplatforms/orthogeriatrics-app>).

Ο αλγόριθμος του οργανισμού ΑΟ διαθέτει ορισμένα πολύ σημαντικά πλεονεκτήματα, τα οποία τον καθιστούν εξαιρετικά εύχρηστο για την χρήση του από ορθοπαιδικούς χειρουργούς. Αρχικά, είναι διαθέσιμος στο διαδίκτυο δωρεάν και όλοι οι ιατροί έχουν δυνατότητα πρόσβαση σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Επιπλέον, το περιβάλλον της εφαρμογής είναι εξαιρετικά εύχρηστο και συνοψίζει τον αλγόριθμο σε έξι βασικά βήματα. Μία άλλη σημαντική παράμετρος είναι ότι ο αλγόριθμος περιέχει εξαιρετικά σαφείς οδηγίες σχετικά με το ποιες ομάδες ασθενών χρήζουν παραπομπής σε ενδοκρινολόγο για περαιτέρω διερεύνηση, οι οποίες είναι ασθενείς κάτω από τα όρια ηλικίας με κάταγμα χαμηλής βίας και ασθενείς με υπερασβεσταιμία. Η ένδειξη παραπομπής σε ιατρό ειδικό στον οστικό μεταβολισμό είναι κλινικό ζήτημα που συχνά προβληματίζει τους χειρουργούς, για το οποίο ο αλγόριθμος διαθέτει εξαιρετικά σαφείς λύσεις, στα αρχικά βήματα της εφαρμογής του.

Όσον αφορά του ασθενείς που δεν παραπέμπονται, τα κοινά ζητήματα που προβληματίζουν ένα ορθοπαιδικό χειρουργό σχετικά με την διαχείριση της οστεοπόρωσης είναι: ποιοί ασθενείς έχουν ένδειξη για ειδική θεραπεία, το είδος της θεραπείας και τέλος το περισσότερο περίπλοκο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία, εάν αυτή χρήζει τροποποίησης και ποιές είναι οι διαθέσιμες επιλογές για τροποποίηση. Για όλα αυτά τα ζητήματα υπάρχει διαθέσιμη λύση στον αλγόριθμο. Για τον καθορισμό της ένδειξης για ειδική αντιοστεοπορωτική θεραπεία, χρησιμοποιούνται δύο σχετικά απλά εργαλεία, ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson(Charlson Comorbidity Index, CCI), τα οποία έχουν προβλεπτική ικανότητα της θνητότητας. Ασθενείς με CCI μεγαλύτερο από 3 και Parker Mobility Score προ του κατάγματος μικρότερο από 3 έχουν υψηλά ποσοστά θνητότητας, συνεπώς ο κίνδυνος θανάτου υπερβαίνει τον κίνδυνο δεύτερου κατάγματος. Εξαιτίας αυτού δεν έχουν ένδειξη να λάβουν ειδική αντιοστεοπορωτική θεραπεία και λαμβάνουν μόνο βασική θεραπεία με ασβέστιο και βιταμίνη D. Εκτός από το CCI και την κλίμακα Parker, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το FRAX score για την εκτίμηση του κινδύνου δεύτερου κατάγματος. Για τους ασθενείς που έχουν ένδειξη να λάβουν ειδική θεραπεία, αυτή τελικά καθορίζεται από την νεφρική λειτουργία, με τις διαθέσιμες επιλογές να είναι αλενδρονάτη ή denosumab.

Εκτός από τα παραπάνω, το τρίτο σημαντικό πλεονέκτημα του αλγορίθμου είναι οι σαφείς οδηγίες για τροποποίηση της αγωγής. Με βάση το είδος της και την διάρκεια της θεραπείας, ο αλγόριθμος προσφέρει απάντηση στο ερώτημα για το αν η αγωγή χρήζει τροποποίησης. Για διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερη των 2 ετών, τίθεται επιπλέον το ερώτημα της αποτυχίας αγωγής, ωστόσο στον αλγόριθμο εμπεριέχονται οι προϋποθέσεις αποτυχία της αγωγής, και εφόσον τελικά η αγωγή κρίνεται αποτυχημένη, είναι άμεσα διαθέσιμες οι προτεινόμενες επιλογές για τροποποίηση. Αυτό είναι πολύ σημαντικό κομμάτι της διαχείρισης της οστεοπόρωσης, καθώς η τροποποίηση της αγωγής είναι ένα περίπλοκο ζήτημα το οποίο προβληματίζει σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμα και τους

ειδικούς του οστικού μεταβολισμού. Ο αλγόριθμος προσφέρει άμεσα διαθέσιμες απαντήσεις σε αυτά τα ερωτήματα, για όλα τα είδη προηγούμενης θεραπείας. Με βάση τα παραπάνω, ο αλγόριθμος προσφέρει άμεσα προσβάσιμες λύσεις στους περισσότερους προβληματισμούς ενός χειρουργού όσον αφορά την διαχείριση της οστεοπόρωσης, συνεπώς επιτρέπει την χορήγηση αντιοστεοπορωτικής αγωγής μετά την νοσηλεία των ασθενών με κατάγματα χαμηλής βίας, χωρίς συμβολή από άλλες ειδικότητες.

Συνεπώς, η δυνατότητα που προσφέρει ο αλγόριθμος για έναρξη ή τροποποίηση της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας συνδυάζει ένα μεγάλο αριθμό από πλεονεκτήματα, τα οποία αυξάνουν τα ποσοστά συμμόρφωσης με την θεραπεία. Αρχικά, η έναρξη της θεραπείας κατά την διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών αυξάνει τα ποσοστά συμμόρφωσης και βελτιστοποιεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, η σχέση εμπιστοσύνης του ασθενούς με τον ορθοπαιδικό χειρουργό, ο οποίος είναι ο θεράπων ιατρός του κατάγματος χαμηλής βίας, έχει καταλυτικό ρόλο στο να οδηγήσει μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών να ακολουθήσουν την σύσταση για έναρξη αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Τέλος, η έναρξη της θεραπείας από έναν ειδικό και όχι γενικό ιατρό, αλλά και η παρακολούθηση από ένα θεράποντα ιατρό και όχι διαφορετικές ειδικότητες επίσης συμβάλλουν στην βελτίωση της συμμόρφωσης.

Όσον αφορά το περιβάλλον της εφαρμογής AO Orthogeriatrics, στην οποία είναι ενταγμένος ο αλγόριθμος, μελέτες που έχουν διεξαχθεί με σκοπό την συλλογή πληροφοριών από τους χρήστες έχουν επαληθεύσει τόσο την ευχρηστία της εφαρμογής αλλά και τα εκπαιδευτικά της οφέλη, τα οποία διευκολύνουν την λήψη αποφάσεων στην καθημερινή κλινική πράξη. (207) Διαδικτυακές εφαρμογές με στόχο έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία όσον αφορά τα εκπαιδευτικά οφέλη σε πολλά πεδία της ιατρικής, όπως η αντιμετώπιση λοιμώξεων, (208) η διαχείριση του αεραγωγού, (209) και η διαχείριση ψυχιατρικών παθήσεων όπως η κατάθλιψη. (210) Τα αποτελέσματα της εφαρμογής του

αλγορίθμου του οργανισμού ΑΟσυνάδουν με αυτά τα ευρήματα, τόσο όσον αφορά τα εκπαιδευτικά οφέλη, όσο και τα κλινικά οφέλη που αποτελούν το αντικείμενο της παρούσας μελέτης σχετικά με την ενότητα της οστεοπόρωσης.

Περιορισμοί και πλεονεκτήματα

Με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη η οποία έχει ως αντικείμενο την εφαρμογή του αλγορίθμου δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων του οργανισμού ΑΟ σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου, με προοπτική συλλογή δεδομένων. Στα πλεονεκτήματα της μελέτης συγκαταλέγονται ο προοπτικός, μονοκεντρικός της σχεδιασμός και το μικρό ποσοστό ασθενών στους οποίους διεκόπη η παρακολούθηση. Επιπλέον, σε καμία από τις μεταβλητές της μελέτης δεν υπήρχε απώλεια δεδομένων. Οι κύριοι περιορισμοί της μελέτης είναι το σχετικά μικρό της δείγμα και η μικρή διάρκεια παρακολούθησης. Ωστόσο, είναι απαραίτητο να ληφθεί υπ' όψιν ότι ο αριθμός του δείγματος και η διάρκεια παρακολούθησης επέτρεψε την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων σχετικά τους πρωτογενείς σκοπούς της μελέτης, τα οποία παράλληλα έχουν και μεγάλη κλινική σημασία. Επιπλέον, ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι ότι τα δεδομένα που αφορούν την συμμόρφωση έχουν συλλεχθεί αποκλειστικά από τους ασθενείς και το ηλεκτρονικό σύστημα συνταγογράφησης της χώρας μας. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να τονιστεί ότι αυτό είναι συχνό μειονέκτημα σε όλες τις μελέτες που αφορούν συμμόρφωση με φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον η παρούσα μελέτη αντικατοπτρίζει μία πραγματιστική καταγραφή ασθενών που αντιμετωπίζονται από το σύστημα υγείας της χώρας μας, η οποίας έχει παρόμοιους περιορισμούς με αντίστοιχες καταγραφές από άλλες χώρες. (211) Σε πολλά συστήματα υγείας, η παρακολούθηση των ασθενών με κατάγματα ισχίου δια ζώσης είναι δυσχερής, λόγω της περιορισμένης τους κινητικότητας και της έλλειψη δημοσίων μέσων μεταφοράς των ασθενών. (116)

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Στην παρούσα μελέτη εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος του οργανισμού ΑΟ αποκλειστικά σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά στην Ορθοπαιδική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, και διαπιστώθηκε η αποτελεσματικότητά του. Στα πλαίσια της περαιτέρω διερεύνησης των αποτελεσμάτων της χρήσης του αλγορίθμου, έχει σχεδιαστεί η συνέχιση της παρακολούθησης των ασθενών για χρονικό διάστημα 5 ετών από την έναρξη της θεραπείας. Επιπροσθέτως, υπό σχεδιασμό βρίσκεται μία δεύτερη μελέτη στην οποία θα πραγματοποιηθεί αναδρομική συλλογή δεδομένων σχετικά με την επίπτωση του δεύτερου κατάγματος σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Ορθοπαιδική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου λόγω κατάγματος ισχίου, πριν την εφαρμογή του πρωτοκόλλου της παρούσας μελέτης. Σκοπός της μελέτης είναι η σύγκριση της επίπτωσης του δεύτερου κατάγματος μεταξύ της ασθενών της παρούσας μελέτης και της ασθενών με κατάγματα ισχίου οι οποίοι συλλέχθηκαν αναδρομικά, την χρονική περίοδο πριν από την εφαρμογή του πρωτοκόλλου.

Μελλοντικά, είναι απαραίτητες περισσότερες κλινικές μελέτες με σκοπό την περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του αλγορίθμου. Ο αλγόριθμος αρχικά μπορεί να εφαρμοστεί και σε άλλες ομάδες ασθενών με κατάγματα χαμηλής βίας, όπως ασθενείς με σπονδυλικά κατάγματα ή κατάγματα περιφερικές κερκίδας. Επιπλέον, μπορούν να πραγματοποιηθούν τυχαίοποιημένες μελέτες, με μεγαλύτερο δείγμα και διάστημα παρακολούθησης. Τέλος, μία ακόμα ερευνητική κατεύθυνση είναι η σύγκριση της εφαρμογής του αλγορίθμου με άλλα μοντέλα δευτερογενούς πρόληψης καταγμάτων, όπως η υπηρεσία ελέγχου καταγμάτων.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, ο αλγόριθμος του οργανισμού ΑΟ είναι εξαιρετικά εύχρηστο εργαλείο για την χορήγηση αντιοστεοπορωτικής αγωγής με σκοπό την δευτερογενή πρόληψη των καταγμάτων. Ο αλγόριθμος είναι άμεσα προσβάσιμες δωρεάν στο διαδίκτυο, ενώ ο ειδικός σχεδιασμός του για χρήση από ορθοπαιδικούς χειρουργούς προσφέρει σαφείς απαντήσεις σε όλα τα κλινικά ζητήματα τα οποία δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν προβληματισμό σχετικά με την διαχείριση της οστεοπόρωσης σε έναν ιατρό που δεν διαθέτει εξειδικευμένες γνώσεις.

Η εφαρμογή του αλγορίθμου επιτρέπει την έναρξη της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας κατά την διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με κατάγματα χαμηλής βίας, το οποίο οδηγεί σε βελτιωμένη συμμόρφωση με την θεραπεία και μειωμένη επίπτωση δεύτερου κατάγματος στους ασθενείς που συμμορφώνονται. Συνεπώς, η εφαρμογή του αλγορίθμου δύναται να συνεισφέρει σημαντικά στην βελτίωση της δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων, η οποία είναι ένα πολύ σημαντικό μέρος της αντιμετώπισης των καταγμάτων χαμηλής βίας, ειδικά στους ασθενείς με κατάγματα ισχίου όπου ένα δεύτερο κάταγμα θα επιβαρύνει σημαντικά την κινητικότητα τους και θα αυξήσει κατά πολύ τα ποσοστά θνητότητας.

Βιβλιογραφία

1. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018 Oct 31;13(1):118.
2. ALBRIGHT F, SMITH PH, RICHARDSON AM. POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: ITS CLINICAL FEATURES. *Journal of the American Medical Association*. 1941 May 31;116(22):2465–74.
3. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993 Jun;94(6):646–50.
4. Ensrud KE, Crandall CJ. Osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2017 Aug 1;167(3):ITC17–32.
5. Shen Y, Huang X, Wu J, Lin X, Zhou X, Zhu Z, et al. The Global Burden of Osteoporosis, Low Bone Mass, and Its Related Fracture in 204 Countries and Territories, 1990-2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:882241.
6. Rashki Kemmak A, Rezapour A, Jahangiri R, Nikjoo S, Farabi H, Soleimanpour S. Economic burden of osteoporosis in the world: A systematic review. *Med J Islam Repub Iran*. 2020 Nov 12;34:154.
7. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Apr;33(4):759–73.
8. Adejuyigbe B, Kallini J, Chiou D, Kallini JR. Osteoporosis: Molecular Pathology, Diagnostics, and Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 26;24(19):14583.
9. Robey PG. Vertebrate mineralized matrix proteins: structure and function. *Connect Tissue Res*. 1996;35(1–4):131–6.
10. Gao X, Yin HL, Zhou GJ. Minimally Invasive Treatment of Mason Type II Radial Head Fracture by Intramedullary Pinning. *Orthopaedic Surgery*. 2019;11(5):879–85.
11. Li H, Xiao Z, Quarles LD, Li W. Osteoporosis: Mechanism, Molecular Target and Current Status on Drug Development. *Curr Med Chem*. 2021;28(8):1489–507.
12. Aibar-Almazán A, Voltés-Martínez A, Castellote-Caballero Y, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile MDC, López-Ruiz E. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 21;23(16):9465.
13. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):46–56.
14. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJA, Duarte JA. Bone Quality: The Determinants of Bone Strength and Fragility. *Sports Med*. 2014 Jan 1;44(1):37–53.

15. Siu WS, Qin L, Cheung WH, Leung KS. A study of trabecular bones in ovariectomized goats with micro-computed tomography and peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2004 Jul;35(1):21–6.
16. Boyd SK, Davison P, Müller R, Gasser JA. Monitoring individual morphological changes over time in ovariectomized rats by in vivo micro-computed tomography. *Bone*. 2006 Oct;39(4):854–62.
17. Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int*. 2002;13(2):97–104.
18. MacNeil JA, Boyd SK. Load distribution and the predictive power of morphological indices in the distal radius and tibia by high resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2007 Jul;41(1):129–37.
19. Cooper DML, Thomas CDL, Clement JG, Turinsky AL, Sensen CW, Hallgrímsson B. Age-dependent change in the 3D structure of cortical porosity at the human femoral midshaft. *Bone*. 2007 Apr;40(4):957–65.
20. Cauley JA. Defining Ethnic and Racial Differences in Osteoporosis and Fragility Fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Jul;469(7):1891–9.
21. Alswat KA. Gender Disparities in Osteoporosis. *J Clin Med Res*. 2017 Dec;9(5):382–7.
22. Gasparik A, Szócs T, Pascanu I, Csata Z, Poiana C. FAMILY HISTORY - BMD INDEPENDENTLY - INFLUENCES FRACTURE RISK. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021;17(4):498–502.
23. Vaishya R, Iyengar KP, Jain VK, Vaish A. Demystifying the Risk Factors and Preventive Measures for Osteoporosis. *Indian J Orthop*. 2023 Dec;57(Suppl 1):94–104.
24. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785–95.
25. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol*. 2009 Sep;71(3):415–24.
26. Filippiadis DK, Charalampopoulos G, Mazioti A, Keramida K, Kelekis A. Bone and Soft-Tissue Biopsies: What You Need to Know. *Semin Intervent Radiol*. 2018 Oct;35(4):215–20.
27. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Oct;87(10):4431–7.
28. Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(6):846–52.
29. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garner P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011 Feb;22(2):391–420.

30. Peters BSE, Martini LA. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010 Mar;54(2):179–85.
31. Misra D, Peloquin C, Kiel DP, Neogi T, Lu N, Zhang Y. Intermittent Nitrate Use and Risk of Hip Fracture. *American Journal of Medicine.* 2017;130(2):229.e15-229.e20.
32. Ip TP, Leung J, Kung AWC. Management of osteoporosis in patients hospitalized for hip fractures. *Osteoporos Int.* 2010;21(Suppl 4):605–14.
33. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477–501.
34. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 Dec 7;365(9471):1621–8.
35. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2018;6(11):847–58.
36. Sindel D. Osteoporosis: Spotlight on current approaches to pharmacological treatment. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2023 May 15;69(2):140–52.
37. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008 Sep;83(9):1032–45.
38. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049–102.
39. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1241–9.
40. Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2022 Jan;39(1):58–74.
41. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract.* 2012 Dec;66(12):1139–46.
42. Brown C. Osteoporosis: Staying strong. *Nature.* 2017 Oct 4;550(7674):S15–7.
43. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999 Aug 18;282(7):637–45.
44. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell-Duxneuner V, Klaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int.* 2009 Mar;84(3):159–70.

45. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol.* 2004;32(4):426–38.
46. Guañabens N, Moro-Álvarez MJ, Casado E, Blanch-Rubió J, Gómez-Alonso C, Díaz-Guerra GM, et al. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine.* 2019 Jun;64(3):441–55.
47. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1532–43.
48. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1417–27.
49. Åkesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2135–52.
50. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract.* 2010;16 Suppl 3(Suppl 3):1–37.
51. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;(150):163–71.
52. Sánchez-Riera L, Wilson N. Fragility Fractures & Their Impact on Older People. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Apr;31(2):169–91.
53. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012;27(3):645–53.
54. Peeters CMM, Visser E, Ree CLPV de, Gosens T, Oudsten BLD, Vries JD. Quality of life after hip fracture in the elderly: A systematic literature review. *Injury.* 2016 Jul 1;47(7):1369–82.
55. Paccou J, Philippoteaux C, Cortet B, Fardellone P. Effectiveness of fracture liaison services in osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2023 Sep;90(5):105574.
56. Svedbom A, Borgström F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, 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.* 2018 Mar;27(3):707–16.
57. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med.* 2012;9(9):e1001307.
58. Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health-state utility values in breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010 Oct;10(5):553–66.

59. Brown JP, Adachi JD, Schemitsch E, Tarride JE, Brown V, Bell A, et al. Mortality in older adults following a fragility fracture: real-world retrospective matched-cohort study in Ontario. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jan 23;22:105.
60. O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Lunt M, Purdie D, Reid DM, et al. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporosis International*. 2001;12(7):555–8.
61. Kaukonen JP, Karaharju EO, Porras M, Lühje P, Jakobsson A. Functional recovery after fractures of the distal forearm. Analysis of radiographic and other factors affecting the outcome. *Ann Chir Gynaecol*. 1988;77(1):27–31.
62. Sabharwal S, Patel NK, Griffiths D, Athanasiou T, Gupte CM, Reilly P. Trials based on specific fracture configuration and surgical procedures likely to be more relevant for decision making in the management of fractures of the proximal humerus: Findings of a meta-analysis. *Bone Joint Res*. 2016 Oct;5(10):470–80.
63. Patel AH, Wilder JH, Ofa SA, Lee OC, Savoie FH, O'Brien MJ, et al. Trending a decade of proximal humerus fracture management in older adults. *JSES Int*. 2022 Jan;6(1):137–43.
64. Walter N, Szyski D, Kurtz SM, Lowenberg DW, Alt V, Lau E, et al. Proximal humerus fractures – epidemiology, comparison of mortality rates after surgical versus non-surgical treatment, and analysis of risk factors based on Medicare registry data. *Bone Joint Res*. 2023 Feb 2;12(2):103–12.
65. Naves Díaz M, Díaz López JB, Rodríguez Rebollar A, Gómez Alonso C, Díaz Corte C, Cannata Andía J. [Effect of vertebral fracture on health related quality of life in a Spanish population older than 54 years]. *Med Clin (Barc)*. 2001 Apr 21;116(14):533–5.
66. KUTSAL FY, ERGİN ERGANİ GO. Vertebral compression fractures: Still an unpredictable aspect of osteoporosis. *Turk J Med Sci*. 2021 Apr 30;51(2):393–9.
67. Pettitt JC, Desai A, Kashkoush A, Ahorukomeye P, Potter TO, Stout A, et al. Failure of Conservatively Managed Traumatic Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2022 Sep;165:81–8.
68. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1999 Jun 14;159(11):1215–20.
69. Marks R. Hip fracture epidemiological trends, outcomes, and risk factors, 1970–2009. *Int J Gen Med*. 2010 Apr 8;3:1–17.
70. Friedman SM, Menzies IB, Bukata SV, Mendelson DA, Kates SL. Dementia and hip fractures: development of a pathogenic framework for understanding and studying risk. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2010 Nov;1(2):52–62.
71. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *Journal of Clinical Densitometry*. 2017;20(3):360–7.
72. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, 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 Aug;18(8):1033–46.

73. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clinical and Experimental Research*. 2020;32(2):187–96.
74. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021 Jun 2;16(1):82.
75. Borgström F, Sobocki P, Ström O, Jönsson B. The societal burden of osteoporosis in Sweden. *Bone*. 2007;40(6):1602–9.
76. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011;6:59–155.
77. Lippuner K, Golder M, Greiner R. Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int*. 2005 Mar;16 Suppl 2:S8–17.
78. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, 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). *Archives of Osteoporosis* [Internet]. 2013;8(1–2). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84880305680&doi=10.1007%2fs11657-013-0136-1&partnerID=40&md5=21862ce515ffa3a4720f476a0d3b4975>
79. Collin PG, D’Antoni AV, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Hip fractures in the elderly—A clinical anatomy review. *Clinical Anatomy*. 2017;30(1):89–97.
80. Schermann H, Ashkenazi I, Graif N, Ogawa T, Morgan S, Ben Tov T, et al. Would giving priority in surgery timing to the oldest patients result in lower mortality? *International Orthopaedics (SICOT)*. 2022 Aug 1;46(8):1701–6.
81. Kim SC, Kim MS, Sanfélix-Gimeno G, Song HJ, Liu J, Hurtado I, et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a cross-national study. *Am J Med*. 2015 Dec;128(5):519-526.e1.
82. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int*. 2009 Oct;20(10):1633–50.
83. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245–51.
84. Cauley JA, Chalhoub D, Kassem AM, Fuleihan GEH. Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(6):338–51.
85. Rapp K, Büchele G, Dreinhöfer K, Bücking B, Becker C, Benzinger P. Epidemiology of hip fractures. *Z Gerontol Geriatr*. 2019;52(1):10–6.

86. Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health*. 1984 Dec;74(12):1374–80.
87. Lane JM, Russell L, Khan SN. Osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2000 Mar;(372):139–50.
88. Cawthon PM. Gender differences in osteoporosis and fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Jul;469(7):1900–5.
89. Becker C, Crow S, Toman J, Lipton C, McMahon DJ, Macaulay W, et al. Characteristics of elderly patients admitted to an urban tertiary care hospital with osteoporotic fractures: correlations with risk factors, fracture type, gender and ethnicity. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):410–6.
90. Schloemann DT, Ricciardi BF, Thirukumaran CP. Disparities in the Epidemiology and Management of Fragility Hip Fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Oct;21(5):567–77.
91. Endo Y, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Egol KA, Koval KJ. Gender differences in patients with hip fracture: a greater risk of morbidity and mortality in men. *J Orthop Trauma*. 2005 Jan;19(1):29–35.
92. Haleem S, Choudri MJ, Kainth GS, Parker MJ. Mortality following hip fracture: Trends and geographical variations over the last SIXTY years. *Injury*. 2023 Feb 1;54(2):620–9.
93. Lyritis GP, Rizou S, Galanos A, Makras P. Incidence of hip fractures in Greece during a 30-year period: 1977-2007. *Osteoporos Int*. 2013 Dec;24(5):1579–85.
94. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012 Sep;23(9):2239–56.
95. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comorbidities, comorbidity and survival. *Age Ageing*. 2010 Mar;39(2):203–9.
96. L Riska BS, Forsén L, Omsland TK, Sjøgaard AJ, Meyer HE, Holvik K. Does the Association of Comorbidity with 1-Year Mortality After Hip Fracture Differ According to Gender? The Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies (NOREPOS). *J Am Geriatr Soc*. 2018 Mar;66(3):553–8.
97. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 16;152(6):380–90.
98. Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, Magaziner J, Beaupre LA, Cameron ID, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr*. 2016 Sep 2;16(1):158.
99. Magaziner J, Hawkes W, Hebel JR, Zimmerman SI, Fox KM, Dolan M, et al. Recovery from hip fracture in eight areas of function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Sep;55(9):M498-507.

100. Williamson S, Landeiro F, McConnell T, Fulford-Smith L, Javaid MK, Judge A, et al. Costs of fragility hip fractures globally: a systematic review and meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2017 Oct;28(10):2791–800.
101. Mercaldi CJ, Siu K, Sander SD, Walker DR, Wu Y, Li Q, et al. Long-Term Costs of Ischemic Stroke and Major Bleeding Events among Medicare Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:645469.
102. Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin*. 2008 Feb;24(2):461–8.
103. Schemitsch E, Adachi JD, Brown JP, Tarride JE, Burke N, Oliveira T, et al. Hip fracture predicts subsequent hip fracture: a retrospective observational study to support a call to early hip fracture prevention efforts in post-fracture patients. *Osteoporos Int*. 2022 Jan 1;33(1):113–22.
104. Hadji P, Schweikert B, Kloppmann E, Gille P, Joeres L, Toth E, et al. Osteoporotic fractures and subsequent fractures: imminent fracture risk from an analysis of German real-world claims data. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Sep;304(3):703–12.
105. Matzkin EG, DeMaio M, Charles JF, Franklin CC. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis: What Orthopaedic Surgeons Need to Know. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2019 Oct 15;27(20):e902.
106. 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.
107. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017 Jun;28(6):1765–9.
108. Wong RMY, Wong PY, Liu C, Wong HW, Chung YL, Chow SKH, et al. The imminent risk of a fracture—existing worldwide data: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2022 Dec 1;33(12):2453–66.
109. Sobolev B, Sheehan KJ, Kuramoto L, Guy P. Risk of second hip fracture persists for years after initial trauma. *Bone*. 2015 Jun 1;75:72–6.
110. Gosch M, Kammerlander C, Roth T, Doshi HK, Gasser RW, Blauth M. Surgeons save bones: an algorithm for orthopedic surgeons managing secondary fracture prevention. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013 Aug;133(8):1101–8.
111. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS- 2020 UPDATE EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract*. 2020 Dec;26(5):564–70.
112. Johnell K, Fastbom J. Undertreatment of osteoporosis in the oldest old? A nationwide study of over 700,000 older people. *Arch Osteoporos*. 2009;4(1):17–23.
113. Sorbi R, Aghamirsalim M. Osteoporotic Fracture Program management: Who should be in charge? A comparative survey of knowledge in orthopaedic surgeons and internists. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2013 Oct 1;99(6):723–30.

114. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Oral Bisphosphonate Exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Feb;68(2):243–53.
115. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):1–23.
116. Halonen LM, Vasara H, Stenroos A, Kosola J. Routine follow-up is unnecessary after intramedullary fixation of trochanteric femoral fractures-Analysis of 995 cases. *Injury*. 2020 Jun;51(6):1343–5.
117. Or O, Fisher Negev T, Hadad V, Shabtai R, Katzir A, Weil Y, et al. Fracture Liaison Service for Hip Fractures: Is It A Game Changer? *Isr Med Assoc J*. 2021 Aug;23(8):490–3.
118. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE, McLellan A, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res*. 2012 Oct;27(10):2039–46.
119. Kammerlander C, Gosch M, Blauth M, Lechleitner M, Luger TJ, Roth T. The Tyrolean Geriatric Fracture Center: an orthogeriatric co-management model. *Z Gerontol Geriatr*. 2011 Dec;44(6):363–7.
120. McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillian C. The fracture liaison service: Success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporosis International*. 2003;14(12):1028–34.
121. Gallacher SJ. Setting up an osteoporosis fracture liaison service: background and potential outcomes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005 Dec 1;19(6):1081–94.
122. 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.
123. McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, Beard SM, Lock S, McCrink L, 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 Jul;22(7):2083–98.
124. Rozental TD, Makhni EC, Day CS, Bouxsein ML. Improving evaluation and treatment for osteoporosis following distal radial fractures. A prospective randomized intervention. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Dec;90(5):953–61.
125. Bunta AD, Edwards BJ, Macaulay WB, Jeray KJ, Tosi LL, Jones CB, et al. Own the Bone, a System-Based Intervention, Improves Osteoporosis Care After Fragility Fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2016 Dec 21;98(24):e109.
126. Home | Capture the Fracture [Internet]. [cited 2024 Jan 13]. Available from: <https://www.capturethefracture.org/>

127. Naranjo A, Molina A, Quevedo A, Rubiño FJ, Sánchez-Alonso F, Rodríguez-Lozano C, et al. Fracture liaison service model: treatment persistence 5 years later. *Arch Osteoporos*. 2021 Apr 4;16(1):60.
128. Majumdar SR, Johnson JA, Lier DA, Russell AS, Hanley DA, Blitz S, et al. 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.
129. Delbar A, Pflimlin A, Delabrière I, Ternynck C, Chantelot C, Puisieux F, et al. Persistence with osteoporosis treatment in patients from the Lille University Hospital Fracture Liaison Service. *Bone*. 2021 Mar;144:115838.
130. Barton DW, Piple AS, Smith CT, Moskal SA, Carmouche JJ. The Clinical Impact of Fracture Liaison Services: A Systematic Review. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2021;12:2151459320979978.
131. Li N, Hiligsmann M, Boonen A, van Oostwaard MM, de Bot RT a. L, Wyers CE, et al. The impact of fracture liaison services on subsequent fractures and mortality: a systematic literature review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021 Aug;32(8):1517–30.
132. Li N, van Oostwaard M, van den Bergh JP, Hiligsmann M, Boonen A, van Kuijk SMJ, et al. Health-related quality of life of patients with a recent fracture attending a fracture liaison service: a 3-year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2022 Mar;33(3):577–88.
133. Zinger G, Sylvetsky N, Levy Y, Steinberg K, Bregman A, Yudkevich G, et al. Efficacy of orthopaedic-inspired osteoporosis management: a secondary fracture prevention program after a fracture of the hip in a prospective randomized study. *OTA Int*. 2021 Jun;4(2):e122.
134. Naranjo A, Fernández-Conde S, Ojeda S, Torres-Hernández L, Hernández-Carballo C, Bernardos I, et al. 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.
135. Suzuki N, Arai K, Kon S, Yamanaka K, Otsuka H, Koizumi M, et al. Challenges to prevent secondary fractures in patients with hip fractures in Joetsu Myoko, Japan through the increased use of osteoporosis treatment and collaboration with family doctors. *J Bone Miner Metab*. 2017 Dec;35(3):315–23.
136. Yan C, Chen Y, Cao J, Fang K, Shao L, Luo Y, et al. The effectiveness of fracture liaison services in patients with hip fractures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon*. 2023 Oct 1;9(10):e20838.
137. Kistler EA, Nicholas JA, Kates SL, Friedman SM. Frailty and Short-Term Outcomes in Patients With Hip Fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2015 Sep;6(3):209–14.
138. Lüthje P, Nurmi-Lüthje I, Tavast N, Villikka A, Kataja M. Evaluation of minimal fracture liaison service resource: costs and survival in secondary fracture prevention—a prospective one-year study in South-Finland. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Nov;33(11):3015–27.

139. Nayak S, Singer A, Greenspan SL. Cost-effectiveness of secondary fracture prevention intervention for Medicare beneficiaries. *J Am Geriatr Soc.* 2021 Dec;69(12):3435–44.
140. Devas MB. Geriatric orthopaedics. *Br Med J.* 1974 Feb 2;1(5900):190–2.
141. Briggs RS. Orthogeriatric care and its effect on outcome. *J R Soc Med.* 1993 Oct;86(10):560–2.
142. Boyd RV, Hawthorne J, Wallace WA, Worlock PH, Compton EH. The Nottingham orthogeriatric unit after 1000 admissions. *Injury.* 1983 Nov;15(3):193–6.
143. Elliot JR, Wilkinson TJ, Hanger HC, Gilchrist NL, Sainsbury R, Shamy S, et al. The added effectiveness of early geriatrician involvement on acute orthopaedic wards to orthogeriatric rehabilitation. *N Z Med J.* 1996 Mar 8;109(1017):72–3.
144. Sabharwal S, Wilson H. Orthogeriatrics in the management of frail older patients with a fragility fracture. *Osteoporos Int.* 2015 Oct 1;26(10):2387–99.
145. Mak J, Wong E, Cameron I, Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine. Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine. Position statement--orthogeriatric care. *Australas J Ageing.* 2011 Sep;30(3):162–9.
146. Ranhoff AH, Saltvedt I, Frihagen F, Raeder J, Maini S, Sletvold O. Interdisciplinary care of hip fractures.: Orthogeriatric models, alternative models, interdisciplinary teamwork. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Apr;33(2):205–26.
147. Kammerlander C, Roth T, Friedman SM, Suhm N, Luger TJ, Kammerlander-Knauer U, et al. Ortho-geriatric service--a literature review comparing different models. *Osteoporos Int.* 2010 Dec;21(Suppl 4):S637-646.
148. Van Heghe A, Mordant G, Dupont J, Dejaeger M, Laurent MR, Gielen E. Effects of Orthogeriatric Care Models on Outcomes of Hip Fracture Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(2):162–84.
149. Mitchell P, Åkesson K. How to prevent the next fracture. *Injury.* 2018 Aug;49(8):1424–9.
150. 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;136(10):1403–9.
151. Miura LN, DiPiero AR, Homer LD. Effects of a geriatrician-led hip fracture program: improvements in clinical and economic outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Jan;57(1):159–67.
152. Ginsberg G, Adunsky A, Rasooly I. A cost-utility analysis of a comprehensive orthogeriatric care for hip fracture patients, compared with standard of care treatment. *Hip Int.* 2013;23(6):570–5.
153. Kates SL, Mendelson DA, Friedman SM. Co-managed care for fragility hip fractures (Rochester model). *Osteoporos Int.* 2010 Dec;21(Suppl 4):S621-625.

154. Chakravarthy J, Ali A, Iyengar S, Porter K. Secondary prevention of fragility fractures by orthopaedic teams in the UK: a national survey. *Int J Clin Pract.* 2008 Mar;62(3):382–7.
155. Chesser TJS, Javaid MK, Mohsin Z, Pari C, Belluati A, Contini A, et al. Overview of fracture liaison services in the UK and Europe: standards, model of care, funding, and challenges. *OTA Int.* 2022 Jun 9;5(3 Suppl):e198.
156. Chandran M. Fracture Liaison Services in an open system: how was it done? what were the barriers and how were they overcome? *Curr Osteoporos Rep.* 2013 Dec;11(4):385–90.
157. Konnopka C, Büchele G, Jaensch A, Rothenbacher D, Becker C, Rapp K, et al. Evaluation of costs, osteoporosis treatment, and re-fractures in German collaborative orthogeriatric care after fragility fractures. *Osteoporos Int.* 2024 Jan;35(1):81–91.
158. 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.
159. Fonarow GC, Gheorghiade M, Abraham WT. Importance of in-hospital initiation of evidence-based medical therapies for heart failure—a review. *Am J Cardiol.* 2004 Nov 1;94(9):1155–60.
160. Muhlestein JB, Horne BD, Bair TL, Li Q, Madsen TE, Pearson RR, et al. Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality. *Am J Cardiol.* 2001 Feb 1;87(3):257–61.
161. Nayak S, Greenspan SL. How Can We Improve Osteoporosis Care? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Quality Improvement Strategies for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2018 Sep;33(9):1585–94.
162. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):23–57.
163. Parker MJ, Palmer CR. A new mobility score for predicting mortality after hip fracture. *J Bone Joint Surg Br.* 1993 Sep;75(5):797–8.
164. Nakazawa A, Nakamura K, Kitamura K, Yoshizawa Y. Association between activities of daily living and mortality among institutionalized elderly adults in Japan. *J Epidemiol.* 2012;22(6):501–7.
165. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
166. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics.* 1983 Jun;39(2):499–503.
167. Klop C, Welsing PMJ, Elders PJM, Overbeek JA, Souverein PC, Burden AM, et al. Long-term persistence with anti-osteoporosis drugs after fracture. *Osteoporos Int.* 2015 Jun;26(6):1831–40.

168. Rasmussen L, Pratt N, Hansen MR, Hallas J, Pottegård A. Using the 'proportion of patients covered' and the Kaplan-Meier survival analysis to describe treatment persistence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Aug;27(8):867–71.
169. Lambert PC. The estimation and modelling of cause-specific cumulative incidence functions using time-dependent weights. *Stata J.* 2017 Mar;17(1):181–207.
170. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract.* 2008 Jan;62(1):76–87.
171. Cramer JA, Benedict Á, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract.* 2008 Jan;62(1):76–87.
172. Yeam CT, Chia S, Tan HCC, Kwan YH, Fong W, Seng JJB. A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2018 Dec;29(12):2623–37.
173. Fatoye F, Smith P, Gebrye T, Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2019 Apr 14;9(4):e027049.
174. Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D, Ali MS, Soria-Castro A, Carbonell C, et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int.* 2017 Oct;28(10):2997–3004.
175. Wade SW, Satram-Hoang S, Stolshek BS. Long-term persistence and switching patterns among women using osteoporosis therapies: 24- and 36-month results from POSSIBLE US™. *Osteoporos Int.* 2014 Sep;25(9):2279–90.
176. Gosch M, Jeske M, Kammerlander C, Roth T. Osteoporosis and polypharmacy. *Z Gerontol Geriatr.* 2012 Aug;45(6):450–4.
177. Silverman SL, Siris E, Kendler DL, Belazi D, Brown JP, Gold DT, et al. Persistence at 12 months with denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: interim results from a prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2015 Jan;26(1):361–72.
178. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttorp M, Maglione M, McGlynn EA, et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2011 Oct;26(10):1175–82.
179. Wu X, Wei D, Sun B, Wu XN. Poor medication adherence to bisphosphonates and high self-perception of aging in elderly female patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2016 Oct;27(10):3083–90.
180. Huas D, Debiais F, Blotman F, Cortet B, Mercier F, Rousseaux C, et al. Compliance and treatment satisfaction of post menopausal women treated for osteoporosis. Compliance with osteoporosis treatment. *BMC Womens Health.* 2010 Aug 20;10:26.
181. Hall SF, Edmonds SW, Lou Y, Cram P, Roblin DW, Saag KG, et al. Patient-reported reasons for nonadherence to recommended osteoporosis pharmacotherapy. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2017 Jul 1;57(4):503–9.

182. Salter C, McDaid L, Bhattacharya D, Holland R, Marshall T, Howe A. Abandoned acid? Understanding adherence to bisphosphonate medications for the prevention of osteoporosis among older women: a qualitative longitudinal study. *PLoS One*. 2014;9(1):e83552.
183. Tomková S, Telepková D, Vanuga P, Killinger Z, Sulková I, Celec P, et al. Therapeutic adherence to osteoporosis treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014 Aug;52(8):663–8.
184. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010 Jan;21(1):145–55.
185. Goldshtein I, Rouach V, Shamir-Stein N, Yu J, Chodick G. Role of Side Effects, Physician Involvement, and Patient Perception in Non-Adherence with Oral Bisphosphonates. *Adv Ther*. 2016 Aug;33(8):1374–84.
186. Yun H, Curtis JR, Guo L, Kilgore M, Muntner P, Saag K, et al. Patterns and predictors of osteoporosis medication discontinuation and switching among Medicare beneficiaries. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Apr 1;15:112.
187. Kyvernitakis I, Kostev K, Kurth A, Albert US, Hadji P. Differences in persistency with teriparatide in patients with osteoporosis according to gender and health care provider. *Osteoporos Int*. 2014 Dec;25(12):2721–8.
188. Lindsay BR, Olufade T, Bauer J, Babrowicz J, Hahn R. Patient-reported barriers to osteoporosis therapy. *Arch Osteoporos*. 2016;11(1):19.
189. Foster SA, Foley KA, Meadows ES, Johnston JA, Wang SS, Pohl GM, et al. Adherence and persistence with teriparatide among patients with commercial, Medicare, and Medicaid insurance. *Osteoporos Int*. 2011 Feb;22(2):551–7.
190. Cornelissen D, de Kunder S, Si L, Reginster JY, Evers S, Boonen A, et al. Interventions to improve adherence to anti-osteoporosis medications: an updated systematic review. *Osteoporos Int*. 2020 Sep;31(9):1645–69.
191. Edwards BJ, Koval K, Bunta AD, Genuario K, Hahr A, Andruszyn L, et al. Addressing secondary prevention of osteoporosis in fracture care: follow-up to ‘own the bone’. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Aug 3;93(15):e87.
192. Wang CY, Fu SH, Yang RS, Chen LK, Shen LJ, Hsiao FY. Timing of anti-osteoporosis medications initiation after a hip fracture affects the risk of subsequent fracture: A nationwide cohort study. *Bone*. 2020 Sep;138:115452.
193. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Aug 25;370(9588):657–66.
194. Hsu CL, Chen HM, Chen HJ, Chou MY, Wang YC, Hsu YH, et al. A national study on long-term osteoporosis therapy and risk of recurrent fractures in patients with hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;88:104021.

195. Fu SH, Wang CY, Hung CC, Lee CC, Yang RS, Huang CC, et al. Increased fracture risk after discontinuation of anti-osteoporosis medications among hip fracture patients: A population-based cohort study. *J Intern Med.* 2021 Dec;290(6):1194–205.
196. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, 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 Jan 20;391(10117):230–40.
197. Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MMS, Rawdin A, Wong R, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2020 Jun;24(29):1–314.
198. Davis S, Martyn-St James M, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A, et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess.* 2016 Oct;20(78):1–406.
199. Sheehan KJ, Sobolev B, Chudyk A, Stephens T, Guy P. Patient and system factors of mortality after hip fracture: a scoping review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Apr 14;17:166.
200. Dobre R, Niculescu DA, Petca RC, Popescu RI, Petca A, Poiană C. Adherence to Anti-Osteoporotic Treatment and Clinical Implications after Hip Fracture: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021 Apr 24;11(5):341.
201. Wang P, Li Y, Zhuang H, Yu H, Cai S, Xu H, et al. Anti-Osteoporosis Medications Associated with Decreased Mortality after Hip Fracture. *Orthop Surg.* 2019 Aug 20;11(5):777–83.
202. Kang JH, Keller JJ, Lin HC. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):271–7.
203. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017 Feb 15;356:i6583.
204. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Nov;5(6):819–29.
205. Osaki M, Tatsuki K, Hashikawa T, Norimatsu T, Chiba K, Motokawa S, et al. Beneficial effect of risedronate for preventing recurrent hip fracture in the elderly Japanese women. *Osteoporos Int.* 2012 Feb;23(2):695–703.
206. Cameron ID, Chen JS, March LM, Simpson JM, Cumming RG, Seibel MJ, et al. Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: a prospective 5-year study. *J Bone Miner Res.* 2010 Apr;25(4):866–72.
207. Singler K, Roth T, Beck S, Cunningham M, Gosch M. Development and initial evaluation of a point-of-care educational app on medical topics in orthogeriatrics. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136:65–73.

208. Debra A. Goff P, Kim Hawksworth Rp, Julie E. Mangino MD. Evaluation of an App: STAB-IT™ *Staphylococcus aureus* Bacteremia Is Terrible. *Journal of Mobile Technology in Medicine*. 2013 Nov 1;2(3):15–20.
209. Davis JS, Garcia GD, Wyckoff MM, Alsafran S, Graygo JM, Withum KF, et al. Use of mobile learning module improves skills in chest tube insertion. *J Surg Res*. 2012 Sep;177(1):21–6.
210. Man C, Nguyen C, Lin S. Effectiveness of a smartphone app for guiding antidepressant drug selection. *Fam Med*. 2014 Sep;46(8):626–30.
211. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Aug;15(8):565–74; discussion 575-577.