

HTA REPORT

Tecnologie per l'identificazione dell'osteoporosi

Questo report deve essere citato come: Amicosante AMV, Bernardini F, Cavallo A, Cerbo M, Jefferson T, Lo Scalzo A, Ratti M. Agenas HTA Report – Tecnologie per l'identificazione dell'osteoporosi Roma, Luglio 2009.

Contributi

Autori:

Anna Maria Vincenza Amicosante, Fabio Bernardini, Antonella Cavallo, Marina Cerbo, Tom Jefferson, Alessandra Lo Scalzo, Marco Ratti.

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
Sezione Iss (Innovazione, sperimentazione e sviluppo), Roma (Italia)

Autore di riferimento:

Anna Maria Vincenza Amicosante (amicosante@agenas.it)

Esperti:

Carlina Albanese
Consulente esperto (Responsabile della Sezione Studio Osteoporosi e Patologia Ossea)
Dipartimento di scienze radiologiche- Policlinico Umberto I, Roma (Italia)

Antonio Migliore
Consulente (Ingegnere Biomedico)
Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma (Italia)

Revisori Esterni:

Maryann Napoli
Center for Medical Consumers
New York,
U.S.A.

Ricerche Bibliografiche

Fabio Bernardini
Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma (Italia)

Editing e impaginazione

Dario Fella

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, Roma (Italia)

Ringraziamenti

Gli autori e l'Agenas desiderano ringraziare tutti i centri rispondenti (vedi appendice 8) che hanno contribuito a questo report di HTA partecipando alla rilevazione dei dati tramite questionario e tutte le Regioni che hanno partecipato inviando i loro dati amministrativi sulle prestazioni specialistiche ambulatoriali di densitometria ossea erogate (par.6.1).

HTA REPORT

Tecnologie per l'identificazione dell'osteoporosi

<i>Prefazione</i>	I
<i>Sommario</i>	III
<i>Executive Summary</i>	V
<i>Sintesi</i>	VII
<i>Synthesis</i>	XIII
1. Background.....	1
1.1 Aspetti clinici e popolazione target.....	1
1.1.1 Aspetti clinici.....	1
1.1.2 Popolazione Target.....	1
2. Tecnologia, procedure, misure e alternative.....	3
2.1 La tecnologia DEXA.....	3
2.2 Procedure e misurazioni della DEXA.....	3
2.3 Le tecnologie alternative e la scelta della QUS come comparatore.....	4
2.4 DEXA e QUS: tecnologie differenti con diverse misurazioni.....	5
3. DEXA e QUS: mercato italiano e modalità di rimborso.....	9
3.1 DEXA.....	9
3.2 QUS.....	9
4. Obiettivi del report: policy e research question	11
5. Systematic review	13
5.1 Metodi.....	13
5.2 Risultati.....	13
5.2.1 Sicurezza.....	13
5.2.2 L'accuratezza diagnostica della DEXA contro QUS.....	14
5.3 Conclusioni.....	15
6. Analisi di contesto	17
6.1 Materiali e metodi	17
6.2 Risultati.....	20
6.2.1 Analisi dei dati amministrativi.....	20
6.2.2 Indagine conoscitiva.....	27

6.2.2.1	<i>Caratteristiche delle procedure e volume delle attività</i>	28
6.2.2.2	<i>Caratteristiche relative</i>	
	<i>alle donne in postmenopausa</i>	29
6.2.2.3	<i>Aspetti organizzativi ed economici,</i>	
	<i>delle procedure DEXA - QUS standard</i>	30
7.	Analisi di costo-efficacia	35
7.1	Metodi.....	35
7.2	Efficacia della DEXA e QUS nella identificazione dell'osteoporosi nella popolazione target	35
7.3.	Analisi dei costi delle procedure con DEXA e QUS	36
7.4	Analisi costo-efficacia.....	39
7.5	Risultati e discussione	40
8.	Discussione	41
9.	Raccomandazioni.....	43
10.	Finanziamento.....	45
11.	Dichiarazione del conflitto di interessi	47
	 Bibliografia	 49
	 Appendici	
	Appendice 1 Tecnologie per la densitometria ossea.....	53
	Appendice 2 Strategia di ricerca.....	59
	Appendice 3 QUADAS	61
	Appendice 4 Lista degli studi esclusi e motivo di esclusione	63
	Appendice 5 Tavole delle evidenze.....	77
	Appendice 6 QUADAS degli studi inclusi	81
	Appendice 7 Questionario.....	89
	Appendice 8 Centri rispondenti.....	101
	 Lista degli acronimi e abbreviazioni	 103

Prefazione

L'Agenas quest'anno ha prodotto due report di Health Technology Assessment per la Commissione ministeriale sui dispositivi medici (CMD). Questo report analizza le migliori e più appropriate evidenze dei costi e degli effetti del test che è diventato di uso comune nel Servizio sanitario italiano e in tutto il mondo per individuare e valutare l'osteoporosi: l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DEXA) e il suo diretto comparatore l'ultrasonografia quantitativa (QUS).

Il report e il suo contenuto sono, come sempre, il prodotto di un lungo e laborioso processo di consultazione con esperti, referee, produttori e altri stakeholders.

Il report si basa su uno studio diretto a capire quale delle due procedure sia la migliore per individuare l'osteoporosi nelle donne di età uguale o superiore ai 50 anni. Una delle caratteristiche del report è la rilevazione del volume delle attività e dei costi diretti delle due procedure, attraverso un campione ragionato di centri che utilizzano una o l'altra o entrambe. Ciò ha consentito all'Agenas di costruire un rapporto costo-efficacia che conferma che la DEXA è la tecnologia dominante. È interessante, inoltre, sottolineare che l'attuale erogazione della DEXA sembra avvenire appropriatamente. Uno dei nostri referee, Maryann Napoli, che è il Direttore associato del Center for Medical Consumers di New York, ha sottolineato che l'osteoporosi è un fattore di rischio connesso all'età, non è una malattia o una condizione premorbose. Il suo timore è che il report possa essere considerato come un incoraggiamento verso l'introduzione, eticamente dubbia, dello screening su donne sane (e il conseguente intervento farmacologico per una parte di queste), mentre in realtà esse non manifestano sintomi né sono malate.

È per questo motivo che il termine diagnosi, che è di solito associato alla malattia, è stato eliminato dal report.

Con questa premessa auguro a tutti i lettori una interessante lettura.

Fulvio Moirano

Sommario

In sintesi

Abbiamo valutato la accuratezza nell'identificazione dell'osteoporosi e la costo efficacia della assorbimetria a raggi X a doppia energia (DEXA) comparata ad altre procedure per la identificazione dell'osteoporosi nella popolazione femminile italiana in post menopausa.

Introduzione

L'osteoporosi è molto diffusa nelle donne in post menopausa e causa una riduzione sia della qualità che della densità ossea incrementando il rischio di fratture. Le fratture più comunemente associate all'osteoporosi riguardano il polso, l'anca e le vertebre e possono causare una perdita di autonomia, isolamento sociale, peggioramento della qualità della vita, interventi chirurgici e in alcuni casi la morte. La DEXA è considerata il "gold standard" nella valutazione della densità minerale ossea. Le altre tecnologie ad oggi potenzialmente alternative sono la densitometria ossea con TAC (QCT), l'ultrasonografia quantitativa (QUS), la assorbimetria radiografica (RA).

Obiettivi

Obiettivi del report sono: l'individuazione delle tecnologie più utilizzate per la identificazione dell'osteoporosi nella popolazione target italiana, la descrizione delle modalità di acquisto e di utilizzo della tecnologia e delle sue alternative nel contesto italiano, la valutazione delle evidenze scientifiche per le tecnologie scelte, la valutazione costo-efficacia della DEXA comparata all'alternativa più utilizzata nel contesto italiano.

III

Metodi

Consolidamento, analisi e sintesi dei dati desunti dai flussi informativi delle prestazioni ambulatoriali regionali finalizzata alla descrizione della diffusione delle varie tecnologie per l'identificazione dell'osteoporosi, dei rispettivi volumi d'uso e dei più "rilevanti" costi. Revisione sistematica finalizzata alla valutazione dell'accuratezza delle tecnologie in studio ed all'analisi di costo-efficacia.

Risultati

Fra le prestazioni ambulatoriali finalizzate all'identificazione dell'osteoporosi nella nostra popolazione target, la DEXA è la tecnologia maggiormente utilizzata. Inoltre la DEXA risulta più efficace rispetto alla QUS (l'alternativa più frequente in 14 Regioni italiane). Sono stati individuati 7 studi che comparavano DEXA e QUS nelle donne in post menopausa. La qualità e l'eterogeneità degli studi inclusi non ci ha

permesso di effettuare metanalisi. L'analisi costo efficacia ha evidenziato infine che, quando viene utilizzato il modello base di DEXA e di QUS, applicato ad una popolazione di circa 12 milioni e mezzo di donne in post menopausa, la DEXA è la procedura dominante per l'identificazione dell'osteoporosi (ICER €1.095).

Conclusioni

La DEXA è la tecnologia dominante. Nel caso di miglioramenti delle performance della QUS o di ulteriori alternative, il presente report dovrà essere aggiornato per considerare tali cambiamenti.

Executive summary

One-liner

We assessed accuracy and cost effectiveness of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) compared with other procedures to identify osteoporosis in the Italian postmenopausal female population.

Background

Osteoporosis is widespread in postmenopausal women and causes a reduction both in the quality and density of the bone increasing the risk of fracture. The most common fractures associated with osteoporosis occur in the wrist, hip and spine and their consequences are usually a loss of independence, social isolation, a deterioration of the quality of life, surgery and in some cases death. DEXA is considered the gold standard in assessing the bone mineral density. Other technologies used are Quantitative Computed Tomography (QCT), Quantitative Ultra Sound (QUS), Radiographic Absorptiometry (RA).

Objectives

The objectives of this report are: to identify the most widely used technologies for the identification and assessment of osteoporosis in the target population in our country; to accurately describe the acquisition and use of the technology and its alternative in the Italian context; to assess the evidence for the chosen technologies, to perform a cost-effectiveness analysis comparing DEXA with the most widely used alternatives used in the target population.

Methods

We analysed available Italian data to gather information on the diffusion, volumes, and relevant costs of the various technologies in Italy, and performed a systematic review of their accuracy in the identification of osteoporosis and a cost effectiveness analysis.

Results

DEXA is the most used device at outpatient level for the identification of osteoporosis in our target population and has a higher imaging efficacy when compared with QUS (its most likely competitor in 14 Italian regions). We identified 7 studies comparing DEXA with QUS in postmenopausal women. We did not carry out a meta-analysis. When using basic DEXA and QUS equipment, our economic evaluation based on over 12 and a half million women shows that DEXA is the dominant procedure for identifying osteoporosis in a general population of postmenopausal women (incremental cost effectiveness ratio €1.095).

Conclusions

DEXA is the dominant technology. Should improvements arise, this report should be updated.

Sintesi

Problema clinico e popolazione target

L'osteoporosi è una condizione caratterizzata da una diminuzione della massa ossea dello scheletro. Le ossa diventano più porose e fragili e sono a più alto rischio di frattura. Le fratture più comunemente associate all'osteoporosi riguardano il polso, l'anca e la colonna vertebrale e possono causare una perdita di autonomia, peggioramento della qualità della vita, isolamento sociale, interventi chirurgici e, in alcuni casi, la morte.

Sono state individuate due diverse tipologie di osteoporosi:

- l'osteoporosi primaria causata dall'invecchiamento, dalla menopausa e da alcuni fattori legati allo stile di vita come il fumo, l'alcol, la dieta e l'inattività fisica;
- l'osteoporosi secondaria causata da alcune malattie e/o dall'uso di alcuni farmaci (1).

L'osteoporosi primaria può interessare sia la popolazione femminile che quella maschile, ma a causa delle modificazioni ormonali indotte dalla menopausa, essa appare più diffusa tra la popolazione femminile in post menopausa (Cooper et al. 1992). Dato questo maggior rischio per le donne in postmenopausa, il presente report ha individuato questo sottogruppo come propria popolazione target, al fine di valutare le tecnologie più idonee per una accurata identificazione di questa condizione.

VII

Descrizione della tecnologia e della procedura

Secondo l'OMS (1994) il gold standard per l'identificazione dell'osteoporosi è la densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi X (DEXA). Essa viene eseguita in ambiente dedicato, con l'ausilio di un tecnico radiologo. Tuttavia esistono altre tecnologie che possono essere utilizzate con questo scopo, quali la densitometria ossea con TAC (QCT), la densitometria ossea ad ultrasuoni (QUS), l'assorbimetria radiografica (RA), la risonanza magnetica (MRI), l'assorbimetria a fotone singolo o doppio (SFA o DPA) .

Nella scelta del comparatore rispetto al quale valutare l'accuratezza di identificazione e la costo-efficacia della DEXA, abbiamo tenuto conto sia di aspetti specifici al nostro contesto italiano (dati di utilizzo nelle Regioni italiane), sia della letteratura di settore. Data la maggiore propensione delle Regioni all'utilizzo della QUS, dopo la DEXA, e tenuto conto che in letteratura si enfatizzano la maggiore trasportabilità, la assenza di problematiche relative alla sicurezza e la facilità nell'esecuzione della QUS (MacLaughlin, 2006), questa è stata la tecnologia scelta per l'analisi comparativa.

Obiettivi del report

La nostra *Policy Question* (PQ) è volta a capire se la DEXA sia la tecnica più costo efficace per l'identificazione dell'osteoporosi nelle donne in post menopausa, se confrontata con le altre alternative più comunemente utilizzate in Italia.

Per rispondere a questa PQ abbiamo identificato le seguenti domande di ricerca:

- Qual'è l'evidenza scientifica disponibile circa l'accuratezza e la sicurezza della DEXA vs le alternative più diffuse nel contesto italiano, per l'identificazione dell'osteoporosi primaria nella popolazione target?
- Quali sono le tecnologie più diffuse per l'identificazione dell'osteoporosi in Italia, come vengono utilizzate e quali sono i loro costi?
- Qual è la tecnologia più costo-efficace per l'identificazione dell'osteoporosi primaria nel nostro target?

Il report ha quindi quattro principali obiettivi:

VIII

1. capire quali sono le tecnologie più diffuse in Italia per l'identificazione dell'osteoporosi nella popolazione target;
2. individuare, acquisire, aggiornare e valutare le evidenze sulle tecnologie selezionate, prendendo in considerazione l'accuratezza nell'identificazione dell'osteoporosi, la sicurezza e l'impatto economico;
3. descrivere l'acquisizione e l'uso della tecnologia e le sue alternative nel contesto italiano;
4. eseguire una analisi costo-efficacia confrontando il gold standard, DEXA, con l'alternativa più diffusa.

Metodi

L'accuratezza della DEXA confrontata con quella della QUS è stata valutata attraverso una revisione sistematica in cui abbiamo incluso tutti gli studi primari e di sintesi, che comparassero DEXA con QUS in donne sane, caucasiche, in post menopausa, nel periodo di riferimento 1998-2008. La valutazione di qualità degli studi inclusi è stata effettuata tramite l'applicazione dello strumento Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS).

Sono stati poi analizzati i dati amministrativi delle Regioni italiane per capire quali fossero le tecnologie più diffuse per l'identificazione dell'osteoporosi primaria nella popolazione oggetto di studio e

le loro caratteristiche specifiche. Le potenziali informazioni presenti nel database SDO non sono invece state utilizzate poiché l'ICD9CM riporta dati aggregati per tutte le tecniche densitometriche (ICD9-CM: 88.79 - altra diagnostica ad ultrasuoni e 88.98 - densitometria ossea).

Poiché il sistema informativo sanitario italiano non ha un database consolidato sulle prestazioni ambulatoriali abbiamo coinvolto le Regioni, chiedendo loro l'invio dei dati sulle prestazioni densitometriche, per gli anni 2006 e 2007, relative ai codici 88.99.1 (densitometria ossea con tecnica di assorbimento a fotone singolo o doppio - polso o caviglia); 88.99.2 (densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi x - lombare, femorale, ultradistale) 88.99.3 (densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi x - total body); 88.99.4 (densitometria ossea con tc - lombare); 88.99.5 (densitometria ossea ad ultrasuoni) (Decreto ministeriale - 22 Luglio 1996).

Per avere più informazioni su caratteristiche, modalità di utilizzo e costi di DEXA e QUS nei vari centri italiani in cui vengono utilizzate queste metodiche, è stata condotta una indagine conoscitiva. Sulla base dei dati amministrativi, ad un campione ragionato di centri (36 unità) che eseguono solo DEXA, sia QUS che DEXA e solo QUS, è stato inviato un questionario per rilevare, relativamente all'anno 2008:

- le caratteristiche delle procedure (totale dei volumi, numero di pazienti, numero di esami per osteoporosi primaria, tipo di esame, volumi suddivisi per età);
- le caratteristiche delle procedure su donne in postmenopausa (numero totale delle donne e delle donne in postmenopausa, ragioni, risultati);
- gli aspetti economici, organizzativi e delle procedure (tempo dedicato dal personale sanitario, quantità dei materiali di consumo, tipo e prezzo dei dispositivi ecc.).

IX

Utilizzando le informazioni dell'indagine conoscitiva su costi e modalità di esecuzione delle procedure, e integrandoli con le informazioni di accuratezza ottenute dallo studio di Clowes (2006) abbiamo eseguito un'analisi costo-efficacia volta a confrontare, nella nostra popolazione target, il gold standard DEXA versus QUS. Il punto di vista adottato è quello del Ssn. L'analisi di sensibilità è stata eseguita considerando una variazione dei costi minimi e massimi, come da indagine conoscitiva, e della prevalenza di osteoporosi primaria nella popolazione target (9,8% desunta dallo studio di Clowes-2006 e 20% desunta dai dati di prevalenza riportati dallo studio italiano ESOPPO-2004).

Risultati

Nella nostra revisione sistematica, da un totale di 184 studi identificati dalla strategia di ricerca, abbiamo incluso 7 studi che comparavano DEXA e QUS nelle donne in post menopausa. Gli studi individuati sono stati tutti di tipo osservazionale e la qualità e l'eterogeneità degli studi inclusi non ci hanno permesso di effettuare metanalisi. Tranne gli studi di Scott 2004, Frost 2001 e Clowes 2006, gli studi rimanenti sono basati su gruppi di pazienti di numerosità modesta. Nello studio di Clowes, l'unico dei tre ad avere tutte le caratteristiche coerenti con l'oggetto della nostra valutazione, la DEXA effettuata

all'anca ha un'efficacia diagnostica maggiore della QUS Achilles BUA (sensibilità 96%, specificità 55%) e DBM Ad SOS (sensibilità 96%, specificità 33%). Relativamente alla sicurezza, negli studi individuati non si riportano valutazioni specifiche relative a questo parametro. D'altra parte si stima che l'esposizione ai raggi X durante la procedura DEXA non ponga particolari problemi per il paziente: Thomas e colleghi 2005, valutano infatti inferiore allo 0,0001% l'aumento del rischio di sviluppare un cancro per ogni scansione vertebrale DEXA.

Nella ricostruzione e analisi dei dati amministrativi abbiamo avuto un feedback completo da 14 Regioni e Province Autonome (P.A.) e sono risultati aggregabili solo i database relativi all'anno 2007. Dalla loro analisi è emerso che nelle Regioni si eseguono principalmente esami DEXA, QCT e QUS. Per la DEXA multi sito (lombare, femorale e ultradistale) le prestazioni risultano essere 885.434, per la DEXA total body sono 40.738, mentre per la QCT 31.057 e per la QUS 26.777. La QUS risulta però, in termini relativi, la procedura che dopo la DEXA è più utilizzata dalla maggior parte delle Regioni (8/12). Focalizzando l'attenzione sull'utilizzo di DEXA e QUS nella nostra popolazione target, i dati confermano il prevalente uso della DEXA multi sito, seguito dalla DEXA total body e QUS. I tassi grezzi regionali nell'età immediatamente successiva alla menopausa (minimo valore 0.1% delle Marche e massimo 14% Lazio) per la DEXA mostrano livelli differenziati di utilizzo regionale che si annullano nelle classi delle ultra-ottantacinquenni. Per la QUS i tassi di utilizzo grezzi per età sono bassi, con un moderato trend crescente fino alla classe di età 65-75 e un moderato trend decrescente nelle classi successive. I tassi regionali standardizzati per età mostrano una rilevante variabilità interregionale per ambedue le procedure, registrando i più alti tassi di utilizzo della DEXA nel Lazio, Liguria e Toscana, mentre per la QUS emerge la PA di Bolzano.

L'indagine conoscitiva condotta su 36 centri italiani ha avuto una percentuale di ritorno del 47,2%: 17 centri hanno risposto ma solo 16 sono stati in grado di fornire i dati. Dei 16 centri rispondenti, 6 centri (37,5%) effettuavano solo DEXA; 4 centri (25%) effettuavano solo QUS; 6 centri (37,5%) effettuavano entrambe le procedure. Nell'anno 2008 le strutture censite hanno erogato 93.862 procedure (tra DEXA e QUS). La maggior parte delle procedure DEXA (88%) è stata eseguita in ambito ambulatoriale così come le procedure QUS (92%). La principale motivazione per l'esecuzione di entrambe le procedure è stata l'identificazione dell'osteoporosi primaria (rispettivamente 80% e 84% per DEXA e QUS).

Abbiamo stimato, attraverso i dati forniti dai centri rispondenti, il costo medio diretto di un singolo esame DEXA (tenendo in considerazione i costi del personale, del materiale di consumo e delle apparecchiature) pari a €30,81 (range: €14,16-€49,33) e il costo medio diretto di un singolo esame QUS pari a €26,43 (range: €16,04-€33,37).

L'analisi costo efficacia ha evidenziato infine che, quando viene utilizzato il modello base di DEXA e QUS il nostro modello economico, applicato ad una popolazione di circa 12 milioni di donne, mostra che la DEXA è la procedura dominante per l'identificazione dell'osteoporosi in una popolazione di donne in post menopausa (ICER €1.095).

Discussione

Il presente studio ha dimostrato che ad oggi la DEXA risulta essere la tecnologia dominante per l'identificazione dell'osteoporosi in Italia. Anche se la QUS potrebbe essere intesa come un'alternativa più economica e sicura alla DEXA, le performance cliniche individuate sono inferiori. Sebbene questo non fosse tra gli obiettivi principali del presente report, intendiamo segnalare, inoltre, che la QUS non si mostra adatta a programmi di screening poiché caratterizzata da una bassa specificità che comporta alte percentuali di falsi positivi.

Raccomandazioni

Raccomandiamo che non siano apportati cambiamenti al corrente sistema di erogazione della DEXA. Sugeriamo che sia istituito un audit (rolling audit) presso i centri che erogano la DEXA per la valutazione del fabbisogno, equità ed appropriatezza. Nel caso di miglioramenti delle performance della QUS o di future ulteriori alternative, il presente report dovrebbe essere aggiornato per considerare tali cambiamenti.

Synthesis

Clinical problem and target population

Osteoporosis is a condition characterized by decreased bone mass of the skeleton. The bones become more porous and fragile and are at higher risk of fracture. The most common fractures associated with osteoporosis involving the wrist, hip and spine can cause a loss of independence, reduced quality of life, social isolation, the need for surgery, and in some cases, death.

We classify two types of osteoporosis:

- primary osteoporosis caused by aging, menopause and some factors related to lifestyle such as smoking, alcohol, diet and physical inactivity;
- secondary osteoporosis caused by certain diseases and/or use of certain drugs (1).

Primary osteoporosis can affect both genders, but because of hormonal changes induced by the menopause, it is more common among women after menopause (Cooper et al. 1992). Given the increased risk of osteoporosis for postmenopausal women, this report has identified this subset as its target population. Its aim is to assess the most suitable technologies for accurate identification of osteoporosis.

XIII

Description of technology and procedure

According to WHO (1994), the gold standard for identification of osteoporosis is bone densitometry technique of X-ray absorption (DEXA). DEXA is performed in a dedicated environment, with the help of a radiologist and is not portable. However, there are other technologies that can be used for this purpose, such as bone densitometry with CT (QCT), bone densitometry ultrasound (QUS), radiography (RA), magnetic resonance imaging (MRI) and single or double photon absorption techniques (SFA or DPA).

In selecting the comparator to evaluate the accuracy and cost effectiveness of DEXA, we took into account what techniques are most used in Italian regions and the published evidence. QUS is the technology most frequently used in Italy as an alternative to or in conjunction with DEXA. As literature emphasizes its greater portability, superior safety profile, and ease of execution it was chosen as a comparator to DEXA.

Objectives of the Report

Our Policy Question (PQ) is to understand if DEXA is more cost effective for the identification of osteoporosis in postmenopausal women when compared with other alternatives most commonly used in Italy.

To answer the PQ we identified the following research questions:

- What are the most frequently used technologies for the identification of osteoporosis in Italy, how they are used and what are their costs?
- What is the scientific evidence of the accuracy and safety of DEXA vs. the alternatives most commonly used for the identification of primary osteoporosis in our target population in Italy?
- What is the most cost-effective technology for identification of primary osteoporosis in our target population?

The report has four main objectives:

1. to identify the technologies most widely used in Italy for the identification of osteoporosis in the target population;
2. to identify, acquire, update and evaluate evidences about selected technologies, taking into account their accuracy in identifying osteoporosis, their safety and economic impact;
3. to describe the acquisition and use of technology and its alternatives in the Italian context;
4. to perform a cost-effectiveness analysis comparing the gold standard (DEXA) with the most frequently used alternative.

XIV

Methods

The accuracy of DEXA compared with QUS was assessed by a systematic review of all primary studies comparing DEXA with QUS in healthy Caucasian postmenopausal women carried out in the period 1998 - 2008. The assessment of quality of the included studies was conducted using the Assessment of Quality of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) tool.

We then analyzed administrative data from the Italian regions to understand what were the most popular technologies for identification of primary osteoporosis in the study population and their specific characteristics. We were not able to use information on procedures performed in the hospital discharge database (SDO) because ICD9-CM code aggregate data for all types of densitometry techniques (ICD9-CM: 88.79 - 88.98 and other diagnostic ultrasound - bone densitometry).

As the Italian health information system does not have a nationwide consolidated database of outpatient services we asked regional providers to send data of performed densitometry, identified by the following codes (according to the Ministerial Decree - July 22, 1996): 88.99.1 (bone mineral density with absorption technique photon single or double - wrist or ankle), 88.99.2 (bone densitometry with x-

ray absorption technique - lumbar, femur, ultra distal) 88.99.3 (bone densitometry with x-ray absorption technique - total body); 88.99.4 (bone densitometry with ct - lumbar); 88.99.5 (ultrasound bone densitometry) for the years 2006 and 2007.

We conducted a survey to acquire more information about the use and cost of DEXA and QUS. Based on administrative data, a rational sample of centers (36 units), performing either DEXA, both QUS and DEXA or QUS only, was sent a questionnaire to identify (for 2008):

- the characteristics of procedures (total volume, number of patients, number of examinations for primary osteoporosis, type of examination, volumes divided by age);
- the characteristics of the procedures in postmenopausal women (total number of women and of postmenopausal women, reasons, results);
- the economic, organizational issues of procedures (time spent by medical staff, quantity of supplies and type and price of devices).

Using the information of our survey on costs and performance of the procedures, and integrating them with the information on accuracy obtained from the study by Clowes et al we performed a cost-effective analysis to compare DEXA with QUS in our target population,. We adopted the viewpoint of the NHS. We performed a sensitivity analysis by testing our assumptions varying costs and the prevalence of primary osteoporosis in the target population (9.8% to 20%).

Results

We included 7 Studies in our systematic review out of 184 studies identified in the search, Identified studies identified were all observational and the quality and heterogeneity of the included studies did not allow us to conduct meta-analysis. With two exceptions, the studies were based on small groups of patients. In the biggest and best quality study, hip DEXA had greater diagnostic efficacy than QUS Achilles BUA (sensitivity 96%, specificity 55%) and DBM Ad SOS (sensitivity 96%, specificity 33%).

We were unable to find any comparative evidence of safety but one study estimated the increased risk of developing cancer for every scan vertebral DEXA at less than 0.0001%.

In the collection of administrative data, we had a full feedback from 14 regions and autonomous provinces (PA) and it was possible to aggregate databases for the year 2007 only. Their analysis showed that the regions carry out mainly examinations by DEXA, QCT and QUS. 885,434DEXA multi-site (lumbar, femoral and ultra-distal) exams were performed (with 40,738 total body exams), while the QTC and QUS were used 31,057 and 26,777 times respectively. However QUS is the most frequently used procedure by the majority of regions (8 / 12), after DEXA. The data confirm the prevalent use of DEXA multi-site, followed by DEXA total body and QUS. The crude regional rates in the age immediately after menopause (minimum value 0.1% of the Marche region and maximum level 14% Lazio region) for DEXA show different levels of local use for the classes less than 85 age. The crude

rates of QUS utilization by age are low, with a moderate upward trend until the age group 65-75 and a moderate downward trend in subsequent classes. The regional age-standardized rates show a significant variation for both procedures, recording the highest rates of use of DEXA in Lazio, Liguria and Tuscany, while the highest rate of use of QUS is in the Bolzano province. The consultation carried out on 36 Italian centers had a rate of response of 47.2%: 17 centers responded but only 16 were able to provide data. Of the 16 responding centers, 6 centers (37.5%) made only DEXA, 4 centers (25%) made only QUS; 6 centers (37.5%) made both procedures.

In 2008 the centers surveyed have provided 93,862 procedures (including DEXA and QUS). Most DEXA procedures (88%) were performed in the outpatient setting as well as QUS procedures (92%). The main motivation to perform both procedures has been the identification of primary osteoporosis (80% and 84% for DEXA and QUS respectively).

The estimated average direct cost of a single test DEXA (taking into account staff costs, consumables and equipment) was € 30.81 (range: € 14.16 % - € 49.33) and the average direct cost of a single QUS examination was € 26.43 (range: € 16.04 - € 33.37).

The cost effectiveness analysis, according to our economic model applied to a population of about 12 million women, showed that when using the basic model of DEXA or QUS, DEXA is the dominant procedure for the identification of osteoporosis in a population of postmenopausal women (ICER € 1.095).

XVI

Discussion

At present DEXA appears to be the dominant technology for identification of osteoporosis in Italy. Although QUS could be seen as a cheaper and safer alternative to DEXA, its clinical performance is not as good. Although this is not an objective of this report, we believe that QUS is not suitable for use in screening programs, as it has low specificity with a high rate of false positives.

Recommendations

We recommend that no changes be made to the current delivery of DEXA. We suggest the establishment of a rolling audit for the assessment of needs, equity and appropriateness of the centers that provide the DEXA procedure. We recommend that this report should be updated if there are improvements of QUS performance or future further alternatives.

1. Background

1.1 Aspetti clinici e popolazione target

1.1.1 Aspetti clinici

L'osteoporosi è una condizione che causa una riduzione della densità e della qualità delle ossa. Le ossa diventano più porose e fragili e sono a più alto rischio di frattura. Sono state identificate due tipologie di osteoporosi:

- l'osteoporosi primaria causata dall'invecchiamento, dalla menopausa e da alcuni fattori legati allo stile di vita come il fumo, l'alcol, la dieta e l'inattività fisica;
- l'osteoporosi secondaria causata da alcune malattie e/o dall'uso di farmaci¹.

Noi ci focalizzeremo sull'osteoporosi primaria, quale naturale processo legato all'invecchiamento, sebbene non colpisca tutti alla stessa maniera. L'osteoporosi è generalmente accompagnata ad un più alto rischio di fratture che più comunemente si verificano al polso, all'anca e alle vertebre. L'incidenza di queste ultime aumenta con l'età, sia negli uomini che nelle donne, e può portare a gravi conseguenze come la perdita di indipendenza, l'isolamento sociale, un deterioramento della qualità della vita, l'intervento chirurgico e la morte. A parità di sesso ed età, la mortalità annuale di soggetti con fratture dell'anca sembra essere superiore del 10/15 % rispetto a quella dei soggetti senza frattura^{1,2}.

Un elemento essenziale per la valutazione del rischio di frattura è la densitometria ossea³. I criteri più largamente usati per valutare l'osteoporosi sono quelli promulgati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). L'OMS raccomanda che le misurazioni delle ossa siano espresse in *T scores*⁴ (per le definizioni vedere paragrafi 2.2 e 2.3).

1.1.2 Popolazione target

Considerato che le donne in post menopausa hanno un rischio più elevato di sviluppare l'osteoporosi primaria⁵, valuteremo le tecnologie più rilevanti per l'identificazione dell'osteoporosi in questa popolazione. In essa, il tasso di perdita di tessuto osseo aumenta perché il livello di estrogeni, prodotti dalle ovaie, diminuisce notevolmente dopo la menopausa. In Italia la prevalenza relativa di osteopenia e osteoporosi nelle donne è rispettivamente del 42,3% e del 21,7% e negli uomini rispettivamente del 34,3% e del 18%. Nella popolazione maschile tali percentuali sono relativamente stabili da 60 a 79 anni. In quella femminile, invece, vi è un progressivo aumento da 40 a 79 anni. Questo implica che l'86% della popolazione anziana femminile può essere definita come osteopenica o osteoporotica, ma sembra che un gran numero di casi restino non diagnosticati⁶. Non sono disponibili dati di prevalenza sulle

donne in post menopausa in Italia. Abbiamo effettuato una stima del numero della nostra popolazione *target* dai dati ISTAT (Istituto centrale italiano di statistica), considerando il numero delle donne in post menopausa equivalente a quello delle donne non più fertili (età maggiore di 50 anni) (vedi Tabella 1.1).

Tabella 1.1: Popolazione italiana per Regione, sesso ed età (ISTAT 2007)

Regione	Femmine				Maschi			
	Percentuale			Valore assoluto	Percentuale			Valore assoluto
	Età < 50 anni	Età >=50 anni	Totale	Totale	Età < 50 anni	Età >=50 anni	Totale	Totale
PIEMONTE	54,9	45,1	100,0	2.241.506	60,5	39,5	100,0	2.111.322
VALLE D'AOSTA	57,7	42,3	100,0	63.379	63,0	37,0	100,0	61.433
LOMBARDIA	58,4	41,6	100,0	4.885.089	64,6	35,4	100,0	4.660.352
TRENTINO ALTO ADIGE	61,8	38,2	100,0	505.361	67,1	32,9	100,0	489.342
VENETO	59,1	40,9	100,0	2.435.497	64,9	35,1	100,0	2.338.057
FRIULI V. GIULIA	53,7	46,3	100,0	626.058	60,5	39,5	100,0	586.544
LIGURIA	50,2	49,8	100,0	844.472	56,9	43,1	100,0	763.406
EMILIA ROMAGNA	55,6	44,4	100,0	2.168.358	61,5	38,5	100,0	2.054.906
TOSCANA	54,5	45,5	100,0	1.882.121	60,3	39,7	100,0	1.756.090
UMBRIA	55,1	44,9	100,0	450.762	60,5	39,5	100,0	422.205
MARCHE	56,4	43,6	100,0	788.032	61,8	38,2	100,0	748.066
LAZIO	59,4	40,6	100,0	2.853.033	64,5	35,5	100,0	2.640.275
ABRUZZO	58,1	41,9	100,0	672.751	62,9	37,1	100,0	637.046
MOLISE	57,6	42,4	100,0	164.152	62,5	37,5	100,0	155.922
CAMPANIA	65,8	34,2	100,0	2.977.552	69,9	30,1	100,0	2.812.635
PUGLIA	62,5	37,5	100,0	2.093.744	66,8	33,2	100,0	1.976.125
BASILICATA	60,6	39,4	100,0	301.176	64,9	35,1	100,0	290.162
CALABRIA	62,4	37,6	100,0	1.023.372	66,0	34,0	100,0	974.680
SICILIA	62,4	37,6	100,0	2.591.683	66,7	33,3	100,0	2.425.178
SARDEGNA	60,5	39,5	100,0	844.748	64,9	35,1	100,0	814.695
Italia	59,0	41,0	100,0	30.412.846	64,3	35,7	100,0	28.718.441

2. Tecnologia, procedure, misure e alternative

2.1 La tecnologia DEXA

L'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DEXA, nota anche come DXA), è stata sviluppata circa 20 anni fa⁷ e oggi è una tecnologia ben consolidata per misurare la densità minerale delle ossa (BMD) (vedi Appendice 1) ed è considerata il gold standard per l'identificazione dell'osteoporosi (4). La DEXA può essere considerata un'evoluzione delle tecnologie precedenti (es. assorbimetria a fotone singolo-SPA, e assorbimetria a fotone doppio-DPA) che utilizzavano la differente attenuazione di energia delle ossa e dei tessuti molli per misurare la BMD. A differenza della SPA e della DPA, che utilizzano isotopi radioattivi per ottenere rispettivamente un raggio di fotoni a energia singola o doppia, la DEXA utilizza una sorgente di raggi X per la generazione di immagini e per effettuare le misurazioni. Il vantaggio principale è una radiazione incidente stabile (non soggetta a fenomeni di decadimento della fonte, come nel caso degli isotopi). Inoltre, si evitano tutti i rischi e i costi legati alla gestione del materiale radioattivo (ad esempio lo smaltimento delle scorie).

2.2 Procedure e misurazioni DEXA

Nel corso di una scansione DEXA, il paziente è posto su un tavolo mentre un fascio di raggi X a limitato dosaggio attraversa, dal basso, l'area da esaminare. L'esame non è invasivo, di solito dura circa 10-15 minuti (inclusa la preparazione del paziente) e non provoca dolore o disagio per il paziente. La quantità di radiazioni che il paziente assume è bassa, circa un decimo della quantità assunta con una radiografia del torace⁸. Le radiazioni vengono acquisite da un rivelatore presente nel braccio dell'apparecchiatura. La strumentazione converte i segnali ricevuti dal rivelatore in un'immagine dello scheletro, e analizza le quantità di osso che lo scheletro contiene⁷. I dati possono essere ottenuti come contenuto minerale osseo (BMC) in g/cm o densità minerale ossea (BMD) in g/cm².

I siti di misura possono essere centrali o periferici. La colonna lombare (proiezioni anteriore-posteriore e laterale) e il femore prossimale sono definiti siti centrali. L'avambraccio e il calcagno sono definiti siti periferici. La DEXA può essere effettuata anche in modalità "total body", al fine di ottenere una valutazione globale e regionale della composizione corporea in termini di massa grassa, massa magra e ossea (9), ma questa procedura non è appropriata per diagnosticare l'osteoporosi¹⁰.

Le immagini acquisite vengono elaborate da un software dedicato (in genere fornito insieme con lo scanner) che consente al medico di formulare la diagnosi. Dopo l'acquisizione, il medico (radiologo)

analizza le immagini e prepara la relazione sull'esame. I risultati della prova sono espressi in due punteggi¹¹:

- T-score: è un numero che indica il BMD individuale (espresso come deviazione standard, DS) rispetto alla media di BMD di una popolazione adulta di "giovani normali" dello stesso sesso. Esistono diversi T-score a seconda di quale gruppo di giovani adulti, è stato utilizzato come riferimento (ad esempio, donne caucasiche, uomini ispanici)⁴.
- Z-score: è un numero che indica il BMD individuale (espresso come deviazione standard, DS) rispetto alla media di BMD di altri individui della stessa fascia di età. Anche in questo caso esistono diversi Z-score a seconda del gruppo utilizzato come riferimento (ad esempio gruppi con la stessa età, o gruppi con la stessa età, razza, sesso e peso)¹².

Secondo l'OMS, ci sono 4 categorie diagnostiche generali per le donne ⁴:

- NORMALE con un valore di BMD entro 1 DS dalla media di picco di massa ossea del giovane adulto (T-score ≥ -1);
- OSTEOPENIA con un valore di BMD inferiore di 1 DS ma maggiore di 2,5 DS dalla media di picco di massa ossea del giovane adulto (T-score < -1 and $> -2,5$);
- OSTEOPOROSI con un valore di BMD inferiore di 2,5 o più DS dalla media di picco di massa ossea del giovane adulto (T-score $\leq -2,5$);
- OSTEOPOROSI SEVERA (conclamata) con un valore di BMD inferiore a 2.5 o più DS dalla media di picco di massa ossea del giovane adulto in presenza di una o più fratture per fragilità.

4

2.3 Tecnologie alternative e scelta della QUS come comparatore

La DEXA è attualmente il metodo maggiormente accettato e utilizzato per l'identificazione dell'osteoporosi. Tuttavia ci sono degli svantaggi: la strumentazione non è trasportabile, non permette di valutare l'architettura ossea, alcuni fattori possono interferire con l'accuratezza delle misure (osteoartrite e fratture vertebrali di compressione)¹³. Oltre alla DEXA, altre tecnologie possono essere impiegate per misurare la BMD^{14,18} la tomografia computerizzata quantitativa (QCT, Quantitative Computed Tomography), l'ultrasonografia quantitativa (QUS, Quantitative Ultrasound), la risonanza magnetica per immagini (MRI, Magnetic Resonance Imaging), l'assorbimetria radiografica (RA, Radiographic Absorptiometry), la densitometria a fotone singolo e doppio (SPA e DPA, Single e Double Photon Absorptiometry). Una breve descrizione di queste tecnologie è riportata nella tabella 2.1.

Vista la gamma delle alternative alla DEXA come possibili comparatori per la valutazione e la necessità di limitare la scelta a una sola, tecnologia abbiamo deciso di basare il nostro lavoro sulle informazioni di contesto fornite dai dati amministrativi disponibili riguardanti le procedure più usate a

livello ambulatoriale nel 2007 nelle Regioni e P.A. italiane. I dati forniti da quattordici Regioni, (si veda il capitolo 6 per una dettagliata descrizione dei materiali e metodi), hanno evidenziato che le procedure più eseguite sono quelle DEXA (94%), seguite dalla QCT (3,1%) e QUS (2,7%) (vedi capitolo 6 Tabella 6.2).

La tecnologia diagnostica più utilizzata nelle Regioni è indubbiamente la DEXA e c'è una lieve differenza di impiego tra QCT e QUS. In particolare è emerso che otto Regioni su dodici utilizzano più la QUS che la QCT (Friuli Venezia Giulia e Valle d'Aosta eseguono solo DEXA). L'ottantacinque per cento di tutte le procedure con QCT sono state eseguite in quattro Regioni su dodici: Liguria, Lombardia, Piemonte e Puglia. Quindi, se non si considera il volume totale delle attività nel suo complesso e ci concentriamo sui dati forniti da ogni singola Regione, la QUS risulta essere la tecnologia che la maggior parte delle Regioni usa in alternativa alla DEXA: Basilicata, P.A. Bolzano, Emilia Romagna, Lazio, Marche Sardegna, Toscana, Veneto.

La QUS è commercializzata come la più sicura, la più economica e logisticamente più flessibile alternativa alla DEXA e può essere utilizzata per effettuare valutazioni "walk-in"¹⁹. Tale tendenza potrebbe portare un aumento della domanda di valutazione della densità ossea e alimentare la domanda di interventi per prevenire o ridurre al minimo l'impatto di osteoporosi.

Abbiamo così individuato la QUS come la tecnologia alternativa per la valutazione del rapporto costo/efficacia della DEXA (vedi capitolo 7). Di seguito la relazione sarà incentrata sul confronto tra DEXA e QUS.

2.4 DEXA e QUS: tecnologie differenti con diverse misurazioni

Secondo l'OMS il gold standard per l'identificazione dell'osteopenia o dell'osteoporosi è la DEXA del femore (collo femorale o anca totale). Tuttavia, molti esperti, tra cui la International Society for Clinical Densitometry, consigliano di effettuare la diagnosi dell'osteoporosi utilizzando il più basso T-score ottenuto nei siti colonna lombare, collo femorale e anca totale²⁰. Le misurazioni DEXA per la BMD in altre zone (compreso il trocantere, il triangolo di Ward, la colonna vertebrale e altre aree dell'avambraccio, del calcagno o total body) o con altre tecnologie (QUS del calcagno, DEXA periferica, QCT, SPA, DPA, o RM) possono essere utili per la valutazione del rischio di frattura, ma non sono raccomandate per la diagnosi dell'osteoporosi²¹.

Tabella 2.1: Tecnologie alternative per misurazioni sull'osso (in ordine alfabetico). (OMS 2000)

Risonanza magnetica per immagini (MRI).
La MRI non fornisce informazioni dirette sulla densità ossea, ma fornisce informazioni circa la qualità del tessuto osseo trabecolare con particolare risoluzione. Allo stato attuale, l'indagine dello scheletro con MRI rimane una procedura di ricerca complessa e con alti costi (per approfondimenti vedi Appendice 1).
Absorbimetria radiografica (RA).
La RA è stata prodotta per determinare la BMD con raggi X diretti, utilizzando un normale apparecchio radiografico. Il confronto tra la densità dell'osso e un riferimento in alluminio è eseguito tramite immagini digitalizzate trattate al computer (per approfondimenti vedi Appendice 1).
Densitometria a fotone singolo e doppio (SPA e DPA).
La SPA utilizza un fascio di fotoni per la scansione di siti come il radio o il calcagno. La BMD è poi calcolata in base alle immagini prodotte. La SPA può essere eseguita solo perifericamente poiché è influenzata dalla quantità di tessuto molle nella Regione di interesse. La DPA si avvale di un fascio di fotoni a doppia energia che consente l'individuazione della BMD nella colonna vertebrale, nel femore prossimale e in tutto il corpo. Per generare il segnale la SPA e la DPA utilizzano una sorgente radioattiva che deve essere sostituita periodicamente (per approfondimenti vedi Appendice 1).
6 Tomografia computerizzata quantitativa (QCT).
Utilizza i raggi X per eseguire una vera e propria misurazione volumetrica della BMD. Tuttavia la QCT è costosa, ha tempi di esecuzione non veloci ed espone i pazienti ad una consistente massa di radiazioni (per approfondimenti vedi Appendice 1).
Ultrasonografia quantitativa (QUS)
La QUS utilizza gli ultrasuoni per valutare l'elasticità dell'osso. I parametri di misurazione sono specifici della QUS e possono essere utilizzati per valutare la BMD. Tuttavia la QUS può essere utilizzata solo in aree periferiche (per approfondimenti vedi Appendice 1).

Le macchine DEXA sono grandi e richiedono un operatore con un grado relativamente elevato di abilità (con certificazione di formazione tecnico-radiologica), al fine di posizionare correttamente le aree anatomiche da considerare. Le macchine DEXA non sono facilmente disponibili in tutte le strutture sanitarie e richiedono per l'esame una sala dedicata. A causa di queste limitazioni logistiche, l'interesse per la QUS è cresciuto e alcuni paesi hanno posto attenzione alla QUS come tecnologia emergente²². Rispetto alla DEXA, la QUS è descritta come una postazione portatile basata su una tecnologia meno costosa nella strumentazione, richiede meno spazio, meno operatori competenti e potrebbe diffondersi prevalentemente nelle strutture dedicate all'assistenza primaria e nelle cliniche di modesta dimensione²³. Inoltre, la QUS non espone i pazienti a radiazioni ionizzanti. Alcune di queste affermazioni non sono però

supportate dai risultati della nostra indagine (si veda il capitolo 6). La maggior parte dei nostri centri, ad esempio, coinvolge dei medici come operatori QUS. Questo è, come vedremo, il principale motivo per i costi più elevati della procedura base QUS rispetto alla procedura base DEXA.

Come brevemente descritto nel paragrafo 2.2, le misurazioni della DEXA sono espresse in T-score. I parametri generalmente misurati dai dispositivi QUS in commercio sono la velocità del suono (SOS), indicata in m/s e l'attenuazione a banda larga degli ultrasuoni (BUA) indicata in dB/MHz. Nel caso della osteopenia o osteoporosi può essere osservata la riduzione della densità ossea e del numero trabecolare e il verificarsi della diminuzione della SOS e BUA²².

La BMD può essere stimata utilizzando SOS e BUA ma le misure non possono essere direttamente confrontate con i parametri della DEXA poiché relative a diverse proprietà del tessuto osseo²².

Le misurazioni QUS possono essere utilizzate per calcolare un T-score QUS (diverso dal T-score DEXA), che può variare al variare della strumentazione QUS utilizzata²⁴.

Altri parametri misurabili con la QUS sono l'indice di rigidità (SI), l'indice ultrasonico quantitativo (QUI) e Ad-SOS, (ampiezza dipendente dalla velocità del suono), misurata alle falangi. QUI e SI sono generalmente calcolate combinando i parametri SOS e BUA al fine di ottenere una misura clinica unica con minore possibilità di errore^{25,26}.

La correlazione tra QUS T-score e DEXA T-score è oggetto di ricerca di molti gruppi^{3,27}. I problemi non sono relativi solo alle differenze nella strumentazione utilizzata ma anche alle diverse caratteristiche dell'osso misurate e ai diversi siti di misura (siti centrali per la DEXA, siti periferici per la QUS).

3. DEXA e QUS: mercato italiano e modalità di rimborso

3.1 DEXA

Le aziende che commercializzano la strumentazione DEXA in Italia risultano essere almeno 4: HOLOGIC (due tipologie: Discovery e Explorer), GE LUNAR, UBIS e NORLAND. L'indagine conoscitiva che abbiamo condotto su un campione ragionato di centri italiani (vedi capitolo 6) ha evidenziato che tra i 12 centri che effettuavano l'esame DEXA, 4 centri disponevano di 2 apparecchiature. Le aziende che commercializzano apparecchiature DEXA in Italia sono almeno 4: HOLOGIC, GE LUNAR, UBIS e NORLAND. All'interno dei 12 centri che effettuavano l'esame DEXA, in 10 centri (83%) era presente solo HOLOGIC, in 1 centro era presente solo GE LUNAR (8.3%), mentre in 1 solo centro (8.3%) sono state rilevate apparecchiature di entrambi i produttori (HOLOGIC e GE LUNAR). In tabella 3.1 sono riportate le apparecchiature DEXA rilevate nei centri rispondenti (produttore, modello, anno della marcatura CE).

Nel contesto italiano, il rimborso previsto per un esame con DEXA cambia a seconda del numero di parti di scheletro sottoposte a valutazione. Il Decreto ministeriale sulle *"Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale e relative tariffe"* del 22 luglio 1996 stabilisce, infatti, un rimborso per una DEXA total body pari a €43,38, mentre per la DEXA lombare, femorale e ultradistale è previsto un rimborso pari a €31,50.

Com'è noto le Regioni possono aumentare o diminuire le tariffe fissate a livello nazionale¹: per la DEXA, sono state effettuate modifiche da Friuli Venezia Giulia, P.A di Trento e Piemonte (vedi tabella 3.2).

3.2 QUS

L'indagine conoscitiva condotta su un campione ragionato di centri italiani (vedi capitolo 6) ha evidenziato che tra i 10 centri che effettuavano l'esame QUS, solo 1 centro disponeva di 2 apparecchiature. Le aziende che commercializzano apparecchiature QUS in Italia sono almeno 3: IGEA, GE LUNAR e HOLOGIC. Dei 10 centri censiti, 7 centri (70%) hanno indicato il tipo di apparecchiatura

¹ Programma di ricerca corrente "Programma di ricerca ed analisi del contenuto del livello essenziale di assistenza specialistica ambulatoriale", 2003-2005

utilizzata (3 centri GE LUNAR; 3 centri IGEA; 1 centro HOLOGIC) mentre rimane non identificato il tipo di apparecchiatura QUS nei rimanenti 3 centri.

In tabella 3.1 sono riportate le apparecchiature QUS rilevate nei centri rispondenti (produttore, modello, anno della marcatura CE).

Tabella 3.1: Tipi di apparecchiature in uso nei centri rispondenti e informazioni sulla marcatura CE

Tecnologia	Produttore	Modello (da questionario)	Marchio CE
DEXA	GE Medical System Lunar	Prodigy	1999
	Hologic, Inc.	Discovery	2003
	Hologic, Inc.	Explorer	2004
	Hologic, Inc.	QDR 4500	Fuori commercio
	Hologic, Inc.	Delphi	Fuori commercio
QUS	GE Medical System Lunar	Achilles InSight	2002
	GE Medical System Lunar	Achilles Plus	Fuori commercio
	Hologic, Inc.	Sahara	1997
	IGEA S.p.A.	DBM Sonic Bone Profiler	1998
	IGEA S.p.A.	1200 DB	Fuori commercio

Fonte: Indagine conoscitiva Agenas. e informazioni fornite dai produttori

Tabella 3.2: Tariffario nazionale e modifiche regionali per le prestazioni ambulatoriali

10

Tariffario nazionale - Ministero della Salute			
Codice della procedura	Tipo di procedura		Tariffa
88.99.1	DENSITOMETRIA OSSEA CON TECNICA DI ASSORBIMENTO A FOTONE SINGOLO O DOPPIO Polso o caviglia		€21,17
88.99.2	DENSITOMETRIA OSSEA CON TECNICA DI ASSORBIMENTO A RAGGI X - Lombare, femorale, ultradistale		€31,50
88.99.3	DENSITOMETRIA OSSEA CON TECNICA DI ASSORBIMENTO A RAGGI X - Total body		€43,38
88.99.4	DENSITOMETRIA OSSEA CON TC Lombare		€76,95
88.99.5	DENSITOMETRIA OSSEA AD ULTRASUONI		€17,56
Modifiche Regionali			
Regione	Codice della procedura	Tipo di procedura	Tariffa
P.A. Trento	88.99.3	DENSITOMETRIA OSSEA CON TECNICA DI ASSORBIMENTO A RAGGI X - Total body	€45,50
P.A. Trento	88.99.4	DENSITOMETRIA OSSEA CON TC Lombare	€80,70
Friuli V.G.	88.99.1	DENSITOMETRIA OSSEA CON TECNICA DI ASSORBIMENTO A FOTONE SINGOLO O DOPPIO - Polso o caviglia	€25,30
Friuli V.G.	88.99.2	DENSITOMETRIA OSSEA CON TECNICA DI ASSORBIMENTO A RAGGI X - Lombare, femorale, ultradistale	€37,80
Friuli V.G.	88.99.3	DENSITOMETRIA OSSEA CON TECNICA DI ASSORBIMENTO A RAGGI X - Total body	€52,00
Friuli V.G.	88.99.4	DENSITOMETRIA OSSEA CON TC Lombare	€92,30
Friuli V.G.	88.99.5	DENSITOMETRIA OSSEA AD ULTRASUONI	€21,10

4. Gli obiettivi del report: policy question e research question

La *policy question* a cui abbiamo dovuto rispondere è se la DEXA, riconosciuta dalla comunità scientifica come il gold standard nella individuazione della osteoporosi primaria, sia anche la procedura diagnostica più costo-efficace da utilizzare nelle donne in post menopausa, quando comparata con l'alternativa più diffusa nel contesto italiano.

Per rispondere a questo quesito, il nostro lavoro si è articolato attorno alle seguenti *research question*:

- Qual'è l'evidenza scientifica disponibile relativamente all'accuratezza nell'identificazione e alla sicurezza della DEXA, se comparata con la tecnica diagnostica alternativa maggiormente in uso in Italia per le donne in post menopausa?
- Quali sono le tecnologie più utilizzate in Italia per l'individuazione dell'osteoporosi primaria, quali sono le loro caratteristiche di utilizzo e quali sono i loro costi?
- Sulla base dei dati di contesto raccolti, qual'è la tecnologia più costo efficace per la identificazione della osteoporosi primaria nella nostra popolazione target?

Il presente report ha, dunque, quattro principali obiettivi:

1. capire quali sono le tecnologie più diffuse nella popolazione target, per la identificazione dell'osteoporosi primaria;
2. identificare, reperire, aggiornare e valutare l'evidenza sulle due tecnologie scelte considerando outcomes diversi come l'accuratezza nell'identificazione dell'osteoporosi, la sicurezza, e l'impatto economico;
3. descrivere le procedure di acquisizione e l'uso della DEXA e della sua alternativa nel contesto italiano;
4. effettuare un'analisi di costo-efficacia che metta a confronto il gold standard DEXA, con l'alternativa più diffusa in Italia nella popolazione target.

Nel Capitolo 5 sono indicati i metodi adottati per la revisione sistematica e i relativi risultati (obiettivo 2). Nel Capitolo 6 vengono descritti materiali, metodi e risultati dell'analisi dei dati amministrativi e dell'indagine conoscitiva condotta in Italia sul campione di centri (obiettivi 1 e 3). Nel Capitolo 7 vengono illustrati e discussi i metodi e i risultati della valutazione di costo-efficacia (obiettivo 4).

5. Revisione sistematica

5.1 Metodi

La ricerca delle evidenze è stata effettuata sui seguenti database: PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library (CL). Sono stati ricercati studi pubblicati tra il 1998 e il 2008 (per la strategia di ricerca vedi Appendice 2), mentre le ricerche condotte su CL si sono protratte fino al 2009 (1998-2009).

La valutazione della qualità degli studi è stata condotta applicando la checklist QUADAS - Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies - (Appendice 3). Per la valutazione finale non abbiamo adottato un sistema di punteggio, ma abbiamo compilato una scheda QUADAS per ogni studio selezionato .

Criteri di inclusione

Sono stati inclusi tutti gli studi primari o di sintesi che confrontavano l'accuratezza della DEXA con quella della QUS nell' identificazione della osteoporosi primaria in donne caucasiche sane in post menopausa. Le donne partecipanti allo studio non dovevano essere sottoposte a diete, trattamenti o stili di vita particolari. Sono stati estratti i dati dagli studi con le popolazioni più numerose e che riportavano i dati disaggregati per genere, stato di salute e tipi di intervento.

13

5.2 Risultati

La ricerca ha identificato un totale di 184 studi (61 da Embase, 45 da CRD DARE, 39 da PubMed e 39 da CL). Sette dei 184 studi soddisfacevano i nostri criteri di inclusione (Figura 5.1). La lista di tutti gli studi esclusi con le relative motivazioni è riportata nell'Appendice 4.

5.2.1 Sicurezza

L'esposizione alle radiazioni durante un esame di DEXA è relativamente bassa, e può ulteriormente essere diminuita scegliendo la velocità di scansione più rapida e posizionando il paziente in modo da non dover ripetere più volte la scansione stessa. L'esposizione alle radiazioni a cui un paziente è sottoposto durante un esame di DEXA può essere paragonata alla naturale esposizione a fonti radiogene terrestri, come suolo o rocce, o extraterrestri, come i raggi cosmici. Negli USA l'esposizione annuale media è valutata essere intorno agli 8 $\mu\text{Sv/d}$ (micro-Sievert) al giorno²⁷. Come confronto, l'esposizione a radiazioni associata alla DEXA è generalmente inferiore ad 1 giorno di esposizione naturale. E' stato stimato che una scansione lombare con la DEXA può aumentare il rischio di cancro di meno dello

0,0001%²⁸. Dato che una dose di radiazioni ionizzanti è comunque assorbita, tecnologie alternative con uguale capacità diagnostica potrebbero essere considerate come alternativa.

5.2.2 Accuratezza della DEXA vs QUS nella identificazione della osteoporosi primaria.

La descrizione e l'estrazione di ciascuno dei 7 studi inclusi è illustrata nell'Appendice 5, mentre la valutazione relativa alla qualità è riportata nell'Appendice 6. Non abbiamo individuato studi randomizzati, ma molti studi di coorte^{3,19,29,30,31,32} che confrontavano direttamente le due tecnologie e uno studio trasversale³³ condotto in Iran. Gli studi differiscono per qualità, popolazione e contesto.

Lo studio con il miglior disegno³² ha coinvolto 7.598 donne francesi con più di 75 anni, con la conclusione che, in questo gruppo, le due tecniche avevano una accuratezza equivalente. Sebbene lo studio sia stato condotto secondo regole di qualità rigorose (analisi della variabilità tra gli operatori e della cross-calibration), tali regole potrebbero però non essere applicabili di routine in un contesto clinico.

Altri studi basati su popolazioni più ampie^{3,29} sono stati condotti nel Regno Unito su un gruppo con età compatibile con i nostri criteri di inclusione. Gli autori di entrambi gli studi hanno concluso che le due tecniche avevano una simile, alta sensibilità (intorno al 96% quando confrontata con la DEXA totale dell'anca) ma diverse specificità. Clowes et al³ hanno riportato nel loro studio che la DEXA ha una specificità superiore al 72%, mentre la migliore specificità per la QUS è stata del 54% (Metra BUA) quando confrontata alla DEXA totale dell'anca. In questo studio di buona qualità vi erano forti differenze nei valori assoluti di ciascun sistema. I valori predittivi, positivi e negativi, sono influenzati dal tipo di apparecchiatura e dal sito anatomico esaminato. Ciò evidenzia che è importante considerare questi fattori nell'uso di sistemi di misurazione periferica (avambraccio e calcagno) nella pratica clinica.

I 3 studi rimanenti (2 turchi e 1 iraniano)^{30,31,33} si basavano su popolazioni meno numerose ed hanno raggiunto conclusioni simili. Le conclusioni dello studio di Dane et al.³⁰ hanno il limite dell'utilizzo della QUS al calcagno. Tutti gli strumenti che si basano sulla misurazione al calcagno utilizzano i valori di T-score dell'OMS per confrontarli con la DEXA lombare, e hanno una sensibilità e una specificità più basse (come concludono gli autori).

L'altro studio effettuato in Turchia da Jemalmaz et al.³¹ si basa su un campione di pazienti troppo piccolo perché possano essere trovati valori di cut-off per la QUS. Non sono riportati dati sulla frattura per fragilità nella popolazione selezionata, ma la maggior parte delle donne erano sovrappeso o obese. Questo può ridurre la precisione e l'accuratezza delle misurazioni eseguite sia con la DEXA che con la QUS.

Nello studio *trasversale di Larjani et al*³³ l'uso dei valori di T-score dell'OMS nella QUS al calcagno ne riduce l'applicazione pratica in popolazioni ampie. Comunque, lo sviluppo di specifici valori soglia potrebbe ottimizzare l'utilità della QUS negli studi di screening.

Lo studio di coorte condotto negli USA da MacLaughlin et al.¹⁹ era uno studio di screening di comunità di piccole dimensioni (97 donne in post menopausa). Le donne sono state sottoposte a uno screening sequenziale con QUS-DEXA per testare la possibilità di individuare casi di osteoporosi con la QUS al calcagno per poi passare ad ulteriori valutazioni con la DEXA. Il confronto tra le performance è stato ottenuto utilizzando lo Stiffness index (indice di rigidità) – da cui viene calcolato il T-score. Il piccolo campione includeva un gruppo di donne di 55 anni e oltre, di etnie varie ma la curva di riferimento per la QUS al calcagno utilizzata nello studio è stata costruita su donne caucasiche. Non ci sono dati sui sistemi DEXA utilizzati nè sulla precisione e sensibilità di quelli QUS. Dunque, non possono essere tratte conclusioni sull'uso della QUS nello screening di popolazione. Gli autori deducono che la QUS potrebbe essere utile nell'identificazione di casi di osteoporosi, ma tale conclusione dovrebbe essere presa con cautela considerato il ridotto campione di popolazione su cui lo studio si basa e l'alto rischio di falsi positivi.

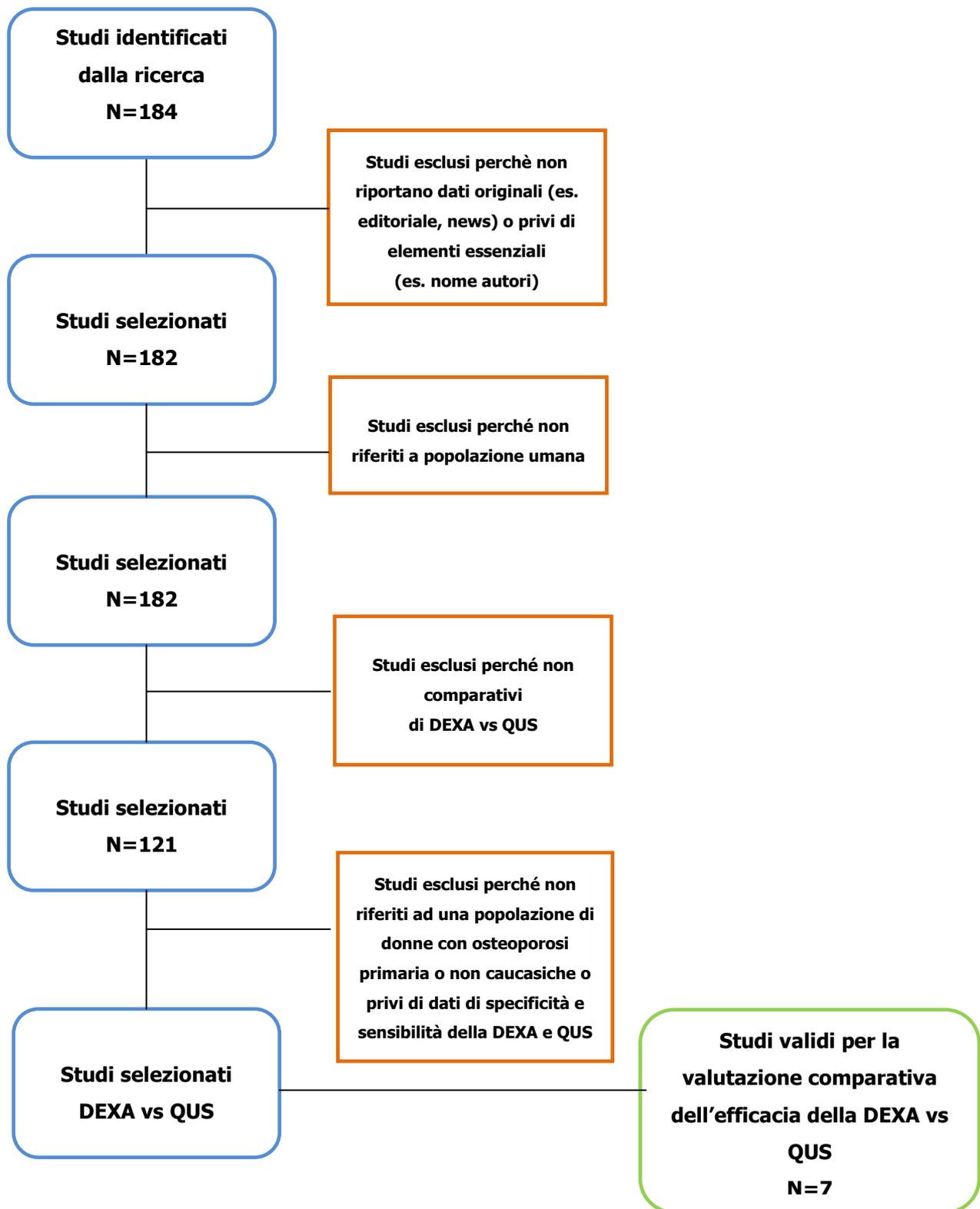
Le conclusioni più radicali sono, forse, quelle di Frost e colleghi²⁴ che hanno suggerito una modifica nelle definizioni dell'OMS per l'osteoporosi e l'osteopenia (abbassamento delle soglie di diagnosi). Se questo può rendere comparabili le performance delle due tecniche potrebbe anche avere l'effetto, di aumentare significativamente il numero di soggetti osteoporotici. Nello studio sono state usate due apparecchiature QUS diverse, ma i dati sulla calibrazione (cross-calibration), sull'accuratezza e sulla precisione degli strumenti usati non sono riportati. Questi dati sono particolarmente importanti per valutare la precisione degli ultrasuoni. Gli T e gli Z scores sono stati calcolati usando dati di riferimento locali costruiti su un campione di popolazione relativamente troppo piccolo. Inoltre, i criteri dell'OMS costruiti sulla base dei dati della DEXA lombare non possono essere applicati ad un sistema QUS, che è basato sugli ultrasuoni. Comunque, concordiamo con gli autori quando affermano che "ad oggi i criteri per la identificazione dell'osteoporosi e le strategie di utilizzo della QUS per la valutazione del rischio di frattura, necessitano di essere sviluppati prima che la QUS al calcagno possa essere usata in modo più efficace nella pratica clinica".

15

5.3 Conclusioni

Sebbene sia portatile e meno costosa secondo la migliore evidenza disponibile, la QUS ha una sensibilità simile a quella della DEXA, ma presenta una specificità più bassa. Ad ogni modo, la specificità della QUS aumenta con l'età³². Ogni suggerimento relativo all'utilizzo della QUS per stratificare la popolazione in gruppi di rischio nell'ottica di un programma di screening, dovrebbe essere soggetto a preventiva valutazione economica.

Figura 5.1 Flow Chart



16

6. Analisi di contesto

Per capire quali sono le due tecnologie più diffuse per l'identificazione dell'osteoporosi nella popolazione bersaglio e le loro caratteristiche specifiche, in Italia, abbiamo raccolto e analizzato i dati amministrativi nazionali e regionali e informazioni di contesto.

6.1 Materiali e metodi

Dati amministrativi

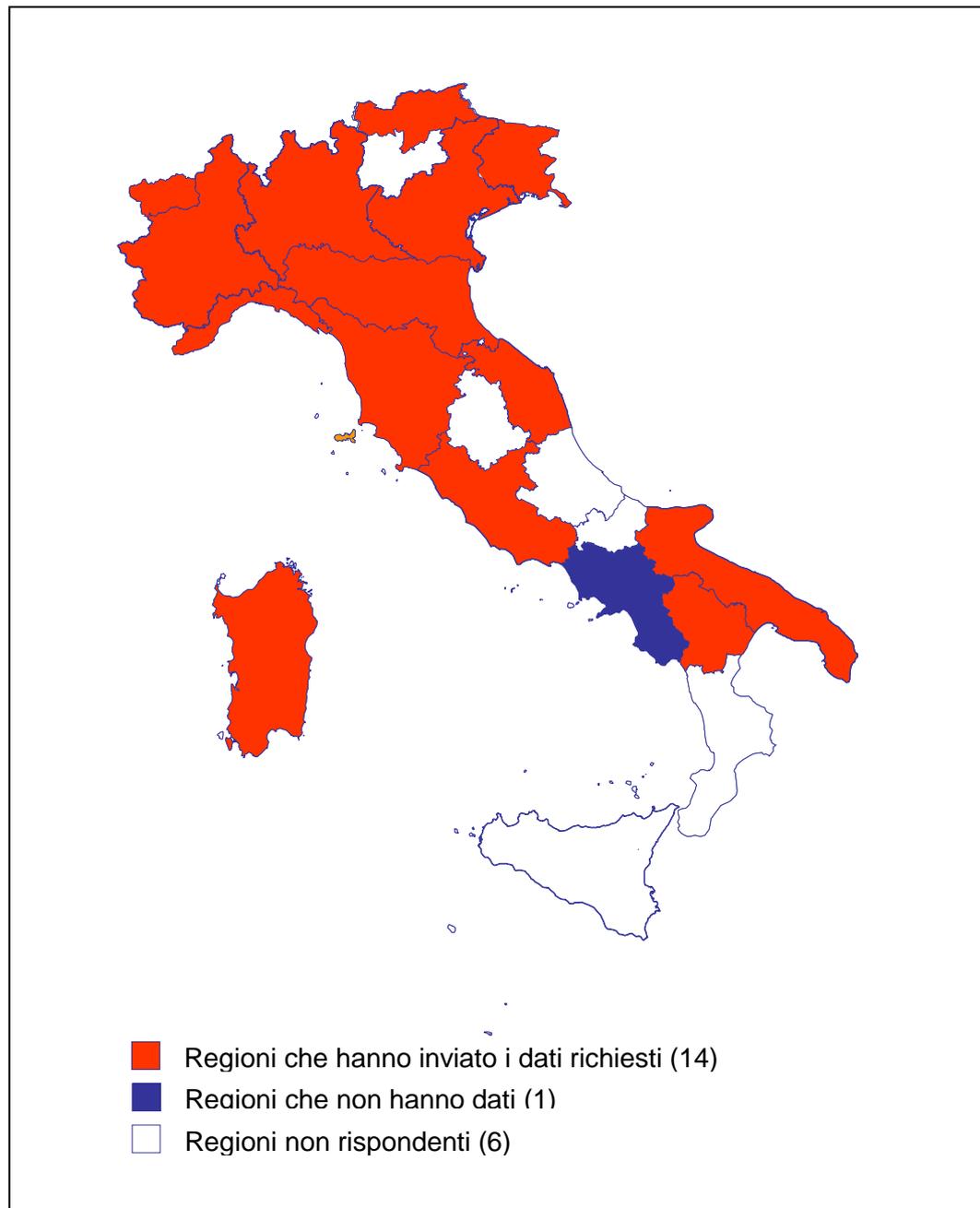
Per avere un quadro più completo dei volumi di attività della DEXA, QUS, QCT e RA per l'osteoporosi primaria la raccolta e l'analisi delle fonti amministrative esistenti ha seguito due percorsi diversi (ambulatoriale e ricovero).

I volumi delle prestazioni di DEXA, QUS, QCT e RA, effettuati a livello di ricovero, sono stati estratti dal database delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) italiano gestito dal Ministero della Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali. Le prestazioni di DEXA, QUS, QCT e RA afferiscono, secondo nostri esperti clinici a due codici della classificazione ICD9-CM: 88.79 "Altra diagnostica ecografica (ecografia di: più siti, non l'utero gravido, e total body)" e 88.98 "studi di densità minerale ossea (assorbimetria a due fotoni, tomografia computerizzata, densitometria radiografica; assorbimetria a fotone singolo)". I due codici raggruppano prestazioni eseguite con differenti tecnologie e, non consentendo una disaggregazione, non sono stati utili per la nostra analisi. Inoltre, la maggior parte delle procedure con DEXA, QUS, QCT e RA per l'identificazione della osteoporosi primaria si pensa siano effettuate a livello ambulatoriale su donne asintomatiche che sono sottoposte a screening routinario per l'osteoporosi. Alla luce di queste considerazioni abbiamo deciso di non considerare la banca dati SDO e di concentrarci esclusivamente sui dati ambulatoriali.

17

Poiché non esiste un database nazionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali è stato necessario richiedere ad ogni singola Regione i dati relativi alle procedure di DEXA, QUS, QCT e RA effettuate a livello ambulatoriale. Sono stati richiesti i volumi di prestazioni ambulatoriali erogate con ciascuna delle tecnologie in esame nel periodo 2006-2007. Abbiamo, inoltre, richiesto un set minimo di variabili, tra cui: il numero di procedure per i 5 codici ambulatoriali (indicati nella tabella 3.2 cap.3) per sesso, età e tipologia di erogatori. Hanno fornito i dati richiesti 14 Regioni su 21: Basilicata, PA Bolzano, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, Puglia, Sardegna, Toscana, Valle d'Aosta e Veneto. La Regione Campania ha riferito di non possedere un database regionale di procedure ambulatoriali. Sicilia, Calabria, Molise, Abruzzo, Umbria, e PA di Trento non hanno risposto alla nostra richiesta (vedi fig. 6.1).

Figura 6.1: Disponibilità dei dati amministrativi nelle Regioni italiane



18

Indagine conoscitiva

Sulla base dei dati amministrativi raccolti dalle 14 Regioni rispondenti (in rosso, Fig. 6.1), abbiamo estratto un campione ragionato² di centri (i maggiori per volume), per singola Regione, che effettuano

² Un campione ragionato è un campione non probabilistico scelto sulla base di ciò che il ricercatore ritiene più appropriato per lo studio

solo procedure DEXA, solo QUS o entrambe (DEXA-QUS). Sono stati esclusi i centri con meno di 10 procedure in base al tipo di tecnologia individuata. Abbiamo, quindi, definito il campione di 36 centri così come indicato nella tabella 6.1.

Tabella 6.1: Numero di centri selezionati suddivisi per Regioni e procedure.

Regione	Numero di centri			Totale centri
	DEXA+QUS	DEXA	QUS	
Basilicata	1	1	-	2
Emilia Romagna	1	1	1	3
FVG	-	1	-	1
Lazio	1	1	1	3
Liguria	1	1	1	3
Lombardia	1	1	1	3
Marche	1	1	1	3
P.A. Bolzano	1	-	1	2
Piemonte	1	1	1	3
Puglia	1	1	1	3
Sardegna	1	1	1	3
Toscana	1	1	1	3
Valle d'Aosta	-	1	-	1
Veneto	1	1	1	3
Totale centri	12	13	11	36

Dei centri selezionati 13 effettuano solo DEXA, 12 DEXA e QUS e 11 solo QUS. Ad ogni centro è stato inviato, alla fine di aprile 2009, un questionario di raccolta dati (appendice 7) da restituire compilato entro tre settimane. Il questionario era stato precedentemente testato (gennaio 2009) al Policlinico Umberto I (di Roma); uno dei centri con il più elevato numero di procedure (DEXA e QUS) nel 2008.

19

Il questionario è suddiviso in tre parti:

- caratteristiche delle procedure per l'anno 2008 (volumi totali, numero di pazienti, numero di esami per l'identificazione di osteoporosi primaria, tipo di esame, volumi suddivisi per fasce d'età);
- caratteristiche delle procedure per le donne in post menopausa per l'anno 2008 (numero totale delle donne e delle donne in post menopausa, ragioni della procedura e risultati ottenuti);
- aspetti organizzativi ed economici delle procedure per l'anno 2008 (tempo dedicato dal personale sanitario alla procedura, quantità dei materiali di consumo, tipo e prezzo dei dispositivi, ecc).

6.2 Risultati

6.2.1 Analisi dei dati amministrativi

A livello nazionale, la tecnologia più utilizzata è la DEXA (94%) e sembrerebbe essere erogata in modo appropriato (Mauck KF 2006): infatti il 90% è rappresentato dalle prestazioni DEXA multi sito (cioè lombare, femorale, polso, avambraccio e vertebrale) mentre il rimanente 4% è di tipo total body. Osservando la distribuzione percentuale intraregionale per tipo di procedura si osserva che il Friuli Venezia Giulia (100%) e La Valle d'Aosta (99%) risultano le Regioni che utilizzano maggiormente la DEXA multi sito. In particolare, in Friuli Venezia Giulia ciò è spiegato dal fatto che, nell'anno in esame e per le tecnologie prese in esame, solo la DEXA multi sito è stata definita come LEA (livelli essenziali di assistenza) secondo indicazioni cliniche. I dati mostrano, inoltre, che la Regione Marche non eroga DEXA multi sito ed ha bassi volumi di DEXA total body (27.4%), mentre utilizza prevalentemente procedure QUS (59% ca.) per la identificazione dell'osteoporosi (vedi tabella 6.2).

Tabella 6.2: Volumi di prestazioni ambulatoriali di densitometria ossea per Regione e tipologia di tecnologia in 14 Regioni italiane – anno 2007

Regione	Valori percentuali					Totale	Valori assoluti Totale
	DEXA Multi sito	DEXA total body	SPA & DPA	QTC	QUS		
BASILICATA	83,9	-	-	6,0	10,0	100,0	9.358
BOLZANO	75,8	0,3	0,1	3,7	20,0	100,0	8.272
EMILIA ROMAGNA	90,0	5,8	2,2	0,3	1,8	100,0	93.965
FRIULI V. GIULIA	100,0	-	-	-	-	100,0	13.618
LAZIO	87,8	8,3	0,2	0,9	2,7	100,0	207.778
LIGURIA	91,2	4,5	0,6	1,9	1,8	100,0	64.817
LOMBARDIA	95,3	1,0	0,1	2,8	0,8	100,0	212.496
MARCHE	-	27,4	-	13,9	58,7	100,0	3.085
PIEMONTE	81,8	5,7	0,3	9,6	2,6	100,0	94.030
PUGLIA	76,7	0,1	0,2	14,2	8,8	100,0	72.353
SARDEGNA	98,4	0,8	0,5	0,1	0,2	100,0	29.506
TOSCANA	93,0	5,4	0,6	0,1	0,9	100,0	119.791
VALLE D'AOSTA	99,3	0,7	-	-	-	100,0	1.384
VENETO	94,6	0,0	0,0	1,7	3,7	100,0	58.019
Totale	89,6	4,1	0,5	3,1	2,7		
<i>Valori %</i>						100,0	
<i>Valori assoluti</i>	885.434	40.738	4.466	31.057	26.777		988.472

Fonte: Elaborazioni Agenas su dati amministrativi delle prestazioni ambulatoriali di 14 Regioni.

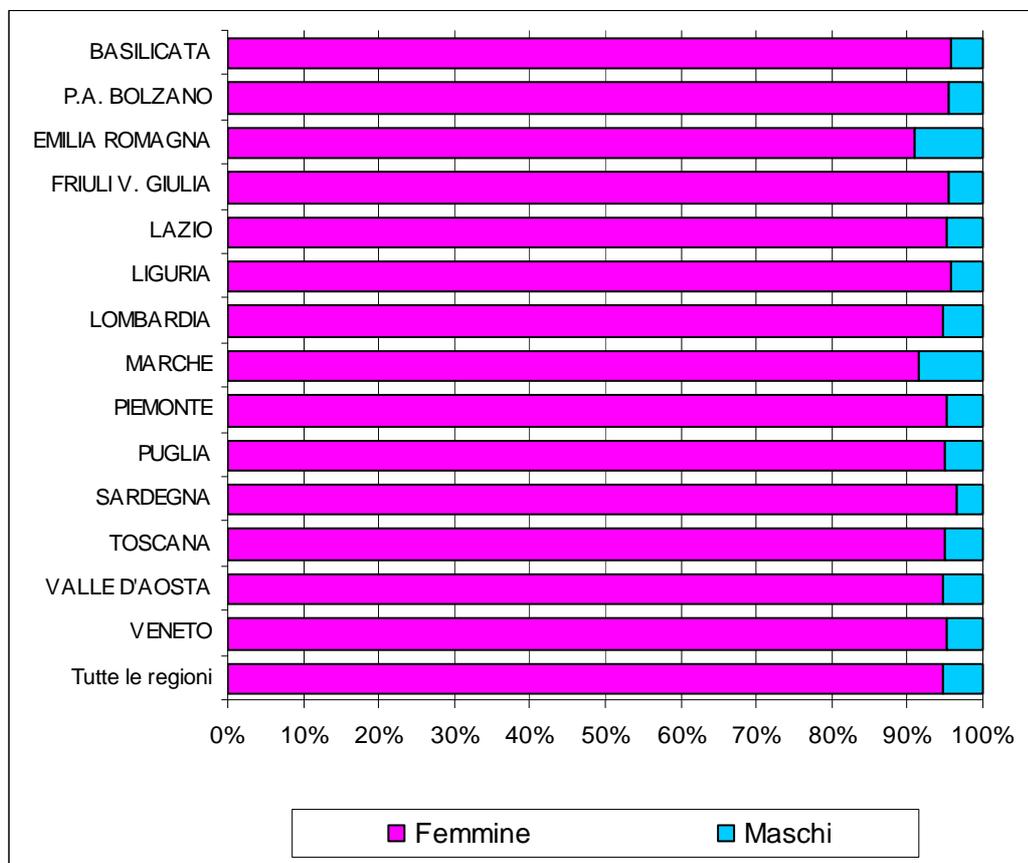
Legenda: DEXA multi sito = DEXA lombare, femorale e ultradistale; QCT = Densitometria ossea con tac;

SPA&DPA = Densitometria ossea con tecnica di assorbimento a fotone singolo o doppio.

Il 96% delle prestazioni ambulatoriali di densitometria ossea sono erogate a pazienti femmine con una sostanziale omogeneità di comportamento fra le Regioni (uniche eccezioni Emilia Romagna e Marche in cui la quota di pazienti maschi varia dal 4% al 9%). Per altro la Regione Marche rappresenta un caso

particolare per il basso volume totale di prestazioni di densitometria , erogate prevalentemente con tecnica QUS (Tabella 6.2, Fig. 6.2 e 6.3).

Figura 6. 2: Prestazioni di densitometria ossea per sesso e Regione – anno 2007



Fonte: Elaborazioni Agenas su dati amministrativi delle prestazioni ambulatoriali di 14 Regioni.

Facendo riferimento alla sole prestazioni erogate a soggetti di sesso femminile e considerando le due procedure oggetto d'analisi (DEXA e QUS), i dati confermano il prevalente uso della DEXA multi sito (93%) seguita dalla DEXA total body (4%) e dalla QUS (2,8%) (Tabelle 6.2 e 6.3, Figura 6.3).

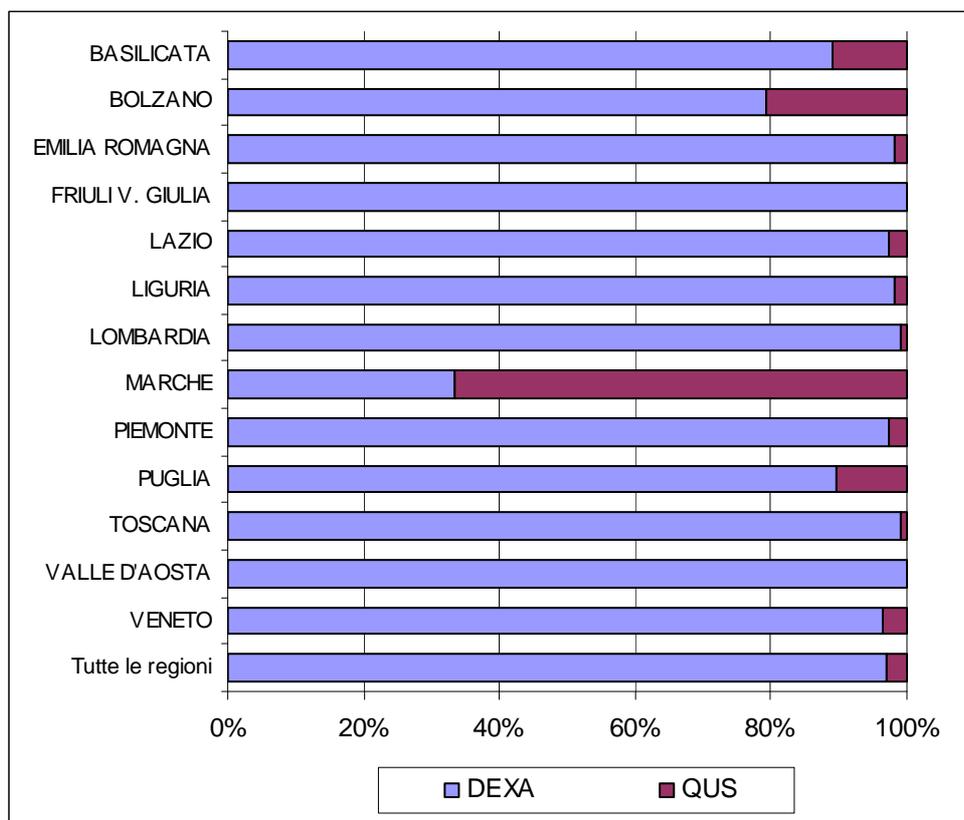
Tabella 6. 3: Volumi di prestazioni ambulatoriali DEXA e QUS erogate a popolazione femminile per Regione – anno 2007

Regione	Valori percentuali				Valori assoluti Totale
	DEXA multi sito	DEXA total body	QUS	Totale	
BASILICATA	89,2	-	10,8	100,0	8.406
BOLZANO	78,7	0,3	21,0	100,0	7.593
EMILIA ROMAGNA	94,1	4,0	1,8	100,0	83.983
FRIULI V. GIULIA	100,0	-	-	100,0	13.005
LAZIO	88,9	8,4	2,7	100,0	195.703
LIGURIA	93,5	4,6	1,8	100,0	60.517
LOMBARDIA	98,3	0,9	0,8	100,0	195.399
MARCHE	-	33,3	66,7	100,0	2.422
PIEMONTE	90,8	6,4	2,8	100,0	80.611
PUGLIA	89,6	0,1	10,3	100,0	58.929
SARDEGNA	99,2	0,6	0,2	100,0	28.343
TOSCANA	93,7	5,4	0,9	100,0	113.117
VALLE D'AOSTA	99,3	0,7	-	100,0	1.312
VENETO	96,3	0,0	3,7	100,0	54.345
Tutte le Regioni					
<i>Valori %</i>	93,1	4,1	2,8		
<i>Valori assoluti</i>	841.752	36.745	25.188	100,0	903.685

Fonte: Elaborazioni Agenas su dati amministrativi delle prestazioni ambulatoriali di 14 Regioni.

22 **Legenda:** DEXA multi sito = DEXA lombare, femorale e ultradistale.

Figura 6.3: Volumi di prestazioni ambulatoriali DEXA e QUS erogate a donne in post menopausa per Regione – anno 2007



*La Regione Sardegna non ha fornito i dati disaggregati per età

Fonte: Elaborazioni Agenas su dati amministrativi delle prestazioni ambulatoriali di 14 Regioni.

La tabella 6.4 e la Figura 6.4 mostrano i tassi grezzi regionali di utilizzo della DEXA³ (per 100 donne in post menopausa) per classi d'età. I tassi di utilizzo nell'età immediatamente successiva alla menopausa mostrano una variabilità intraregionale superiore a quella che si osserva negli altri gruppi di età. La variabilità si estende dal minimo utilizzo nella Regione Marche (0,1%) al massimo nella Regione Lazio (14%), mentre si osserva una tendenza allo zero nella classe di età delle ultra 85enni. In generale, la maggior parte delle Regioni mostra un moderato trend crescente fino alla classe d'età 65-75 per poi decrescere velocemente.

Nella tabella 6.5 e nella figura 6.5 sono riportati i tassi grezzi regionali di utilizzo della QUS (per 100 donne in post menopausa) per classi d'età. Nel complesso, i tassi di utilizzo sono piuttosto bassi e mostrano nell'età immediatamente successiva alla menopausa livelli leggermente differenziati di utilizzo regionale (tranne P.A. Bolzano, Puglia e Basilicata). In generale, la maggior parte delle Regioni mostra un trend crescente fino alla classe d'età 65-75 e un moderato trend decrescente nelle classi d'età successive.

³ I tassi grezzi come anche quelli standardizzati sono stati costruiti sotto l'ipotesi che ogni singola procedura sia stata eseguita da un singolo paziente residente nella regione dove è stata erogata la prestazione. Tale presupposto si è reso necessario in quanto il database a disposizione non aveva il codice identificativo e la regione di residenza del paziente.

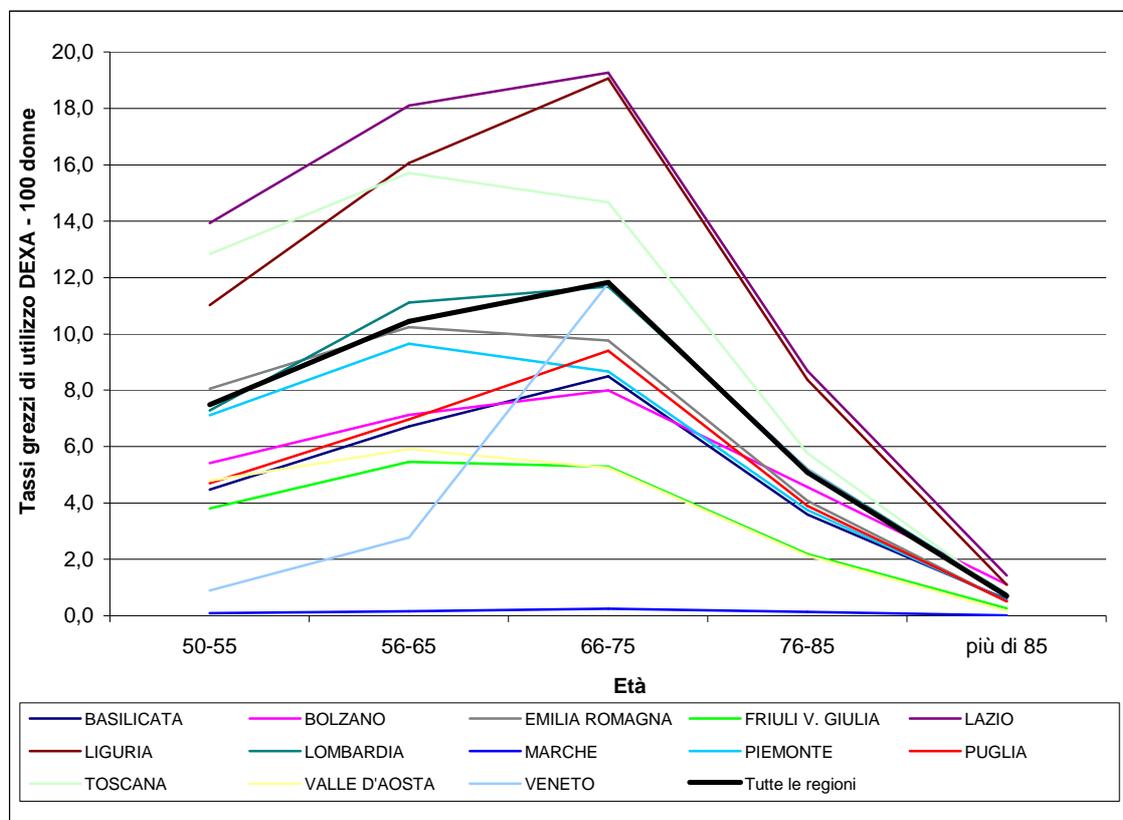
Tabella 6.4: Tassi grezzi di utilizzo della DEXA per Regione e classi di età, per 100 donne in post menopausa (anno 2007).

Regione	Classi d'età					Totale
	50-55	56-65	66-75	76-85	Più di 85	
BASILICATA	4,5	6,7	8,5	3,6	0,6	5,8
BOLZANO	5,4	7,1	8,0	4,6	1,1	6,2
EMILIA ROMAGNA	8,0	10,2	9,8	4,1	0,5	7,7
FRIULI V. GIULIA	3,8	5,5	5,3	2,2	0,3	4,1
LAZIO	13,9	18,1	19,3	8,7	1,4	15,0
LIGURIA	11,0	16,1	19,1	8,4	1,1	13,3
LOMBARDIA	7,3	11,1	11,7	5,2	0,8	8,8
MARCHE	0,1	0,2	0,3	0,1	0,0	0,2
PIEMONTE	7,1	9,7	8,7	3,7	0,5	7,1
PUGLIA	4,7	7,0	9,4	3,9	0,5	6,3
TOSCANA	12,8	15,7	14,7	5,8	0,7	11,7
VALLE D'AOSTA	4,8	5,9	5,2	2,1	0,2	4,4
VENETO	0,9	2,8	11,8	5,2	0,6	5,1
Tutte le Regioni	7,5	10,4	11,8	5,1	0,7	8,6

Fonte: Elaborazioni Agenas su dati amministrativi delle prestazioni ambulatoriali di 14 Regioni.

24

Figura 6.4: Tassi grezzi di utilizzo della DEXA per Regione e classi di età per 100 donne in post menopausa (anno 2007)



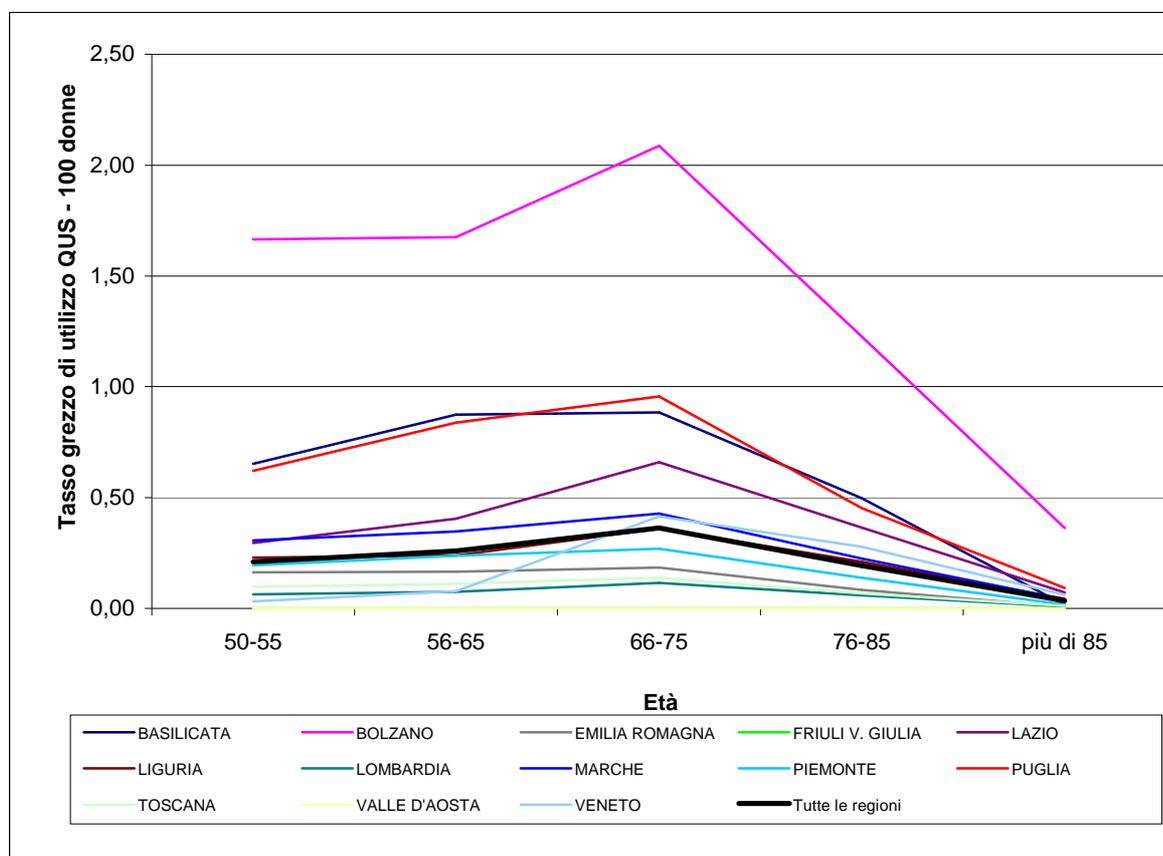
Fonte: Elaborazioni Agenas su dati amministrativi delle prestazioni ambulatoriali di 14 Regioni.

Tabella 6.5: Tassi grezzi di utilizzo della QUS per Regione e classi di età, per 100 donne in post menopausa (anno 2007).

Regione	Classi d'età					Totale
	50-55	56-65	66-75	76-85	più di 85	
BASILICATA	0,7	0,9	0,9	0,5	0,0	0,7
BOLZANO	1,7	1,7	2,1	1,2	0,4	1,6
EMILIA ROMAGNA	0,2	0,2	0,2	0,1	0,0	0,1
FRIULI V. GIULIA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
LAZIO	0,3	0,4	0,7	0,4	0,1	0,4
LIGURIA	0,2	0,2	0,4	0,2	0,0	0,3
LOMBARDIA	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1
MARCHE	0,3	0,4	0,4	0,2	0,0	0,3
PIEMONTE	0,2	0,2	0,3	0,1	0,0	0,2
PUGLIA	0,6	0,8	1,0	0,5	0,1	0,7
TOSCANA	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1
VALLE D'AOSTA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
VENETO	0,0	0,1	0,4	0,3	0,1	0,2
Tutte le Regioni	0,2	0,3	0,4	0,2	0,0	0,3

Fonte: Elaborazioni Agenas su dati amministrativi delle prestazioni ambulatoriali di 14 Regioni.

Figura 6.5: Tassi grezzi di utilizzo della QUS per Regione e classi di età, per 100 donne in post menopausa (anno 2007).



Fonte: Elaborazioni Agenas su dati amministrativi delle prestazioni ambulatoriali di 14 Regioni.

Quando si osservano i tassi regionali di utilizzo delle due procedure (sempre delle donne in post menopausa) standardizzati per età (tabella 6.6), emerge una rilevante variabilità inter regionale per ambedue le procedure (Coefficiente di variazione (CV) 55% e 104% rispettivamente per DEXA e QUS). I più alti tassi di utilizzo della DEXA vengono registrati nel Lazio, in Liguria e in Toscana mentre nella P.A. di Bolzano si registra il più alto tasso di utilizzo della QUS (quest'ultimo si discosta dalla media in maniera statisticamente significativa).

Tabella 6.6: Tasso di utilizzo, standardizzato per età, e scostamento dalla media per Regione e tipologia di procedure per 100 donne in post menopausa

Regione ^(§)	DEXA		QUS	
	Tasso standardizzato ^(°)	Scostamento dalla media	Tasso standardizzato ^(°)	Scostamento dalla media
BASILICATA	5,77	-1,62	0,71	0,28
BOLZANO	6,17	-1,23	1,61	1,18 *
EMILIA ROMAGNA	7,89	0,50	0,14	-0,29
FRIULI V. GIULIA	4,14	-3,25		
LAZIO	14,76	7,36	0,42	-0,01
LIGURIA	13,49	6,09	0,25	-0,18
LOMBARDIA	8,75	1,36	0,08	-0,36
MARCHE	0,16	-7,24	0,32	-0,11
PIEMONTE	7,19	-0,20	0,20	-0,23
PUGLIA	6,19	-1,20	0,71	0,28
TOSCANA	12,02	4,62	0,10	-0,33
VALLE D'AOSTA	4,43	-2,96		
VENETO	5,17	-2,23	0,20	-0,23
Media	7,39		0,43	
Deviazione standard	4,05		0,45	
CV	54,81		104,15	

Fonte: Elaborazioni Agenas su dati amministrativi delle prestazioni ambulatoriali di 14 Regioni.

§ La Regione Sardegna non ha fornito i dati disaggregati per età.

° Popolazione standard: Italia ISTAT 2007

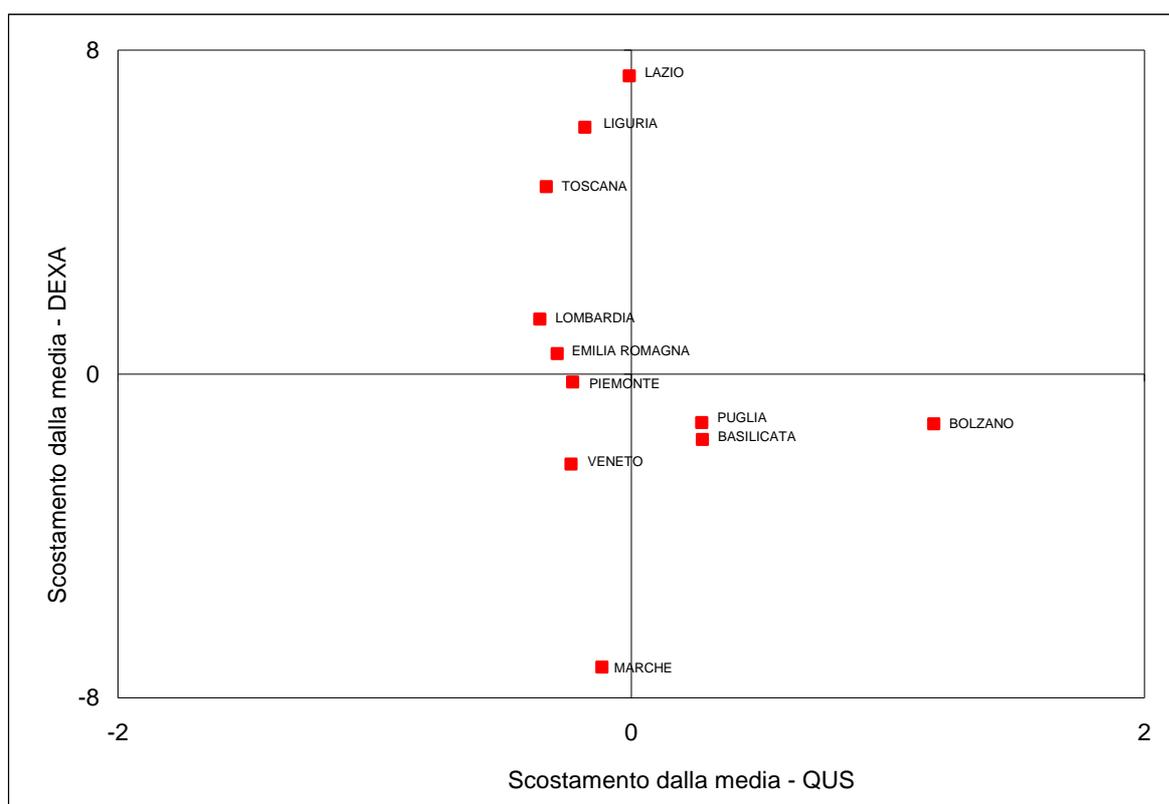
* Statisticamente significativo al 95%: il rapporto fra lo scostamento della media nazionale e la DS è maggiore di 1,96 in valore assoluto

La figura 6.7 rappresenta graficamente gli scostamenti dalle medie dei tassi di utilizzo della QUS (asse delle X) e della DEXA (asse delle Y) riportati nella tabella 6. Ogni punto rappresenta una Regione. Nel grafico i 4 quadranti del sistema cartesiano identificano 4 aree in cui, in particolare, il II (in alto a sinistra) e il IV (in basso a destra), rappresentano un maggior utilizzo di DEXA e un maggior utilizzo di QUS rispetto all'alternativa. Si identificano 3 Regioni che sembrerebbero avere una maggiore propensione all'utilizzo della QUS (P.A. di Bolzano in modo netto, Puglia e Basilicata più moderatamente)

viceversa Lazio, Liguria e Toscana sembrerebbero avere una netta propensione all'utilizzo della DEXA mentre Lombardia ed Emilia Romagna una moderata propensione all'utilizzo della DEXA.

Nessuna Regione si trova nel quadrante di sovrautilizzo di ambedue le procedure (I quadrante in alto a destra)

Figura 6.7: Scostamento dalla media delle Regioni in studio dei tassi standardizzati di utilizzo delle procedure QUS e DEXA



Fonte: Elaborazioni Agenas su dati amministrativi delle prestazioni ambulatoriali di 14 Regioni.

6.2.2 Indagine conoscitiva

All'indagine conoscitiva, effettuata mediante questionario, hanno aderito 17 dei 36 centri interpellati. La percentuale di ritorno è stata del 47,2% ma è da specificare che dei 17 centri che hanno risposto solo 16 sono stati in grado di fornire i dati (Appendice 8). Tuttavia, la qualità della risposta è risultata variabile in quanto non tutti i centri italiani che erogano prestazioni ambulatoriali raccolgono i tipi di dati che abbiamo richiesto (di solito hanno solo informazioni sul numero di procedure). Il nostro studio, quindi, si è basato sui dati provenienti dai 15 centri e dal centro pilota (Policlinico Umberto I di Roma): 6 questionari dal gruppo dei centri che effettuano solo DEXA, 4 questionari da quelli che effettuano solo QUS, e 6 questionari da quei centri che hanno un comportamento misto, cioè effettuano sia procedure

con DEXA che QUS. L'analisi dei dati non ha mostrato differenze dal punto di vista clinico (volume/pazienti ecc) tra i tre tipi di centri.

I dati sui volumi di attività delle procedure con DEXA e con QUS e loro caratteristiche (età dei soggetti sottoposti all'esame, numero di esami e loro tipologie, regime di ricovero, indicazioni, ecc.) sono stati individuati a partire dalle informazioni contenute nei questionari compilati dai centri, indipendentemente dal gruppo (12 centri per la DEXA e 10 centri per la QUS).

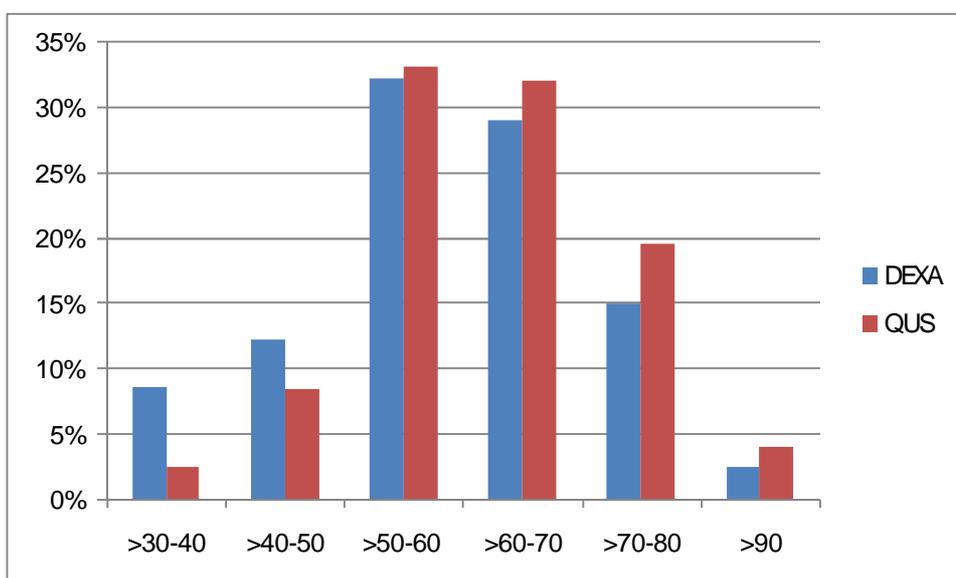
6.2.2.1 Caratteristiche delle procedure e volume delle attività

L'analisi dei dati provenienti dai centri rispondenti dimostra che ogni paziente effettua in media 1,5 esami annui ma con un alto grado di variabilità da centro a centro: si passa da un minimo di 1 esame annuo ad uno massimo di 2,1 esami annui per paziente (mediana=1,46 esami DEXA per paziente). Meno variabile è l'utilizzo della QUS che risulta, nei centri rispondenti (7 centri su 10), pari a 1 esame annuo per paziente (mediana=1).

Suddividendo i pazienti per 6 fasce di età (figura 6.7) si nota come le fasce di età da 50 a 70 anni assorbano la maggior parte delle procedure effettuate nel 2008 dai centri rispondenti sia per la DEXA con il 61% (11 centri su 12) sia per la QUS con il 65% (5 centri su 10).

Figura 6.7: Pazienti DEXA/QUS per fascia di età

28



Fonte: Agenas

Il numero totale di esami con DEXA è stato nel 2008 pari a 93.862 (12 su 12 centri) procedure di cui l'88% in regime ambulatoriale, il 7% in ricovero ordinario e il 5% in day hospital. Il numero totale di procedure con QUS è stato pari a 3.701 (5 centri su 10) di cui il 92% in regime ambulatoriale, il 4% in ricovero ordinario e il 4% in day hospital (tabella 6.7).

Tabella 6.7: Numero di DEXA/QUS effettuate per regime di erogazione anno 2008

Esame	Ricovero ordinario	Day Hospital	Ambulatoriale
DEXA	7%	5%	88%
QUS	4%	4%	92%

Fonte: Agenas

La procedura più utilizzata è la DEXA (12 centri su 12) lombare e femorale (94%), seguono la morfometria vertebrale (3%) e la total body (2%); la DEXA applicata all'avambraccio e al polso è pressoché inutilizzata (tabella 6.8). Il 57% delle procedure QUS è condotto sulle falangi e il 43% sul calcagno (tabella 6.8).

Tabella 6.8: Tipo di DEXA e QUS erogate anno 2008

Esame	lombare femorale	avambraccio e polso	total body	morfometria vertebrale
DEXA	94%	-	2%	3%
Esame	Falangi	Calcagno	Altro	
QUS	57%	43%	-	

Fonte: Agenas

Gli esami con DEXA (7 centri su 12) sono stati effettuati principalmente per sospetta osteoporosi primaria (80%) seguono l'osteoporosi secondaria (18%) e altre cause (2%) (tabella 6.9). Anche gli esami con QUS (5 centri su 10) sono stati effettuati principalmente per sospetta osteoporosi primaria (84%) seguono l'osteoporosi secondaria (13%) e altre cause (3%) (tabella 6.9).

29

Tabella 6.9: Motivazioni degli esami DEXA e QUS

Esame	Osteoporosi primaria	Osteoporosi secondaria	Altre cause
DEXA	80%	18%	2%
QUS	84%	13%	3%

Fonte: Agenas

6.2.2.2 Caratteristiche relative alle donne in post menopausa

Le donne in post menopausa che hanno effettuato una procedura con DEXA (10/12 centri), nel 2008, sono in media il 76,5% del totale; simile è il valore delle donne in post menopausa (79%) che hanno effettuato una QUS (6/10 centri).

Le principali motivazioni che hanno portato le donne in post menopausa ad effettuare una DEXA (9/12 centri) sono la prevenzione nel 44% dei casi, seguono i dolori ossei nel 35% dei casi, altre malattie che includono osteoporosi nel 14% e le fratture nel 6%. Simili sono le motivazioni espresse dai

centri che effettuano QUS (4/12): la prevenzione riguarda il 50% dei casi, seguono i dolori ossei con il 29%, altre malattie che includono osteoporosi nel 15% e fratture nel 6%. (tabella 6.10).

Tabella 6.10: Principali motivazioni che hanno portato le donne in post menopausa ad effettuare la DEXA o la QUS nel 2008

Esame	Frattura	Dolori ossei	Prevenzione	Altre malattie
DEXA	6%	35%	44%	14%
QUS	6%	29%	50%	15%

Fonte: Agenas

6.2.2.3 Aspetti organizzativi ed economici delle procedure DEXA-QUS standard

Risorse utilizzate per la procedura con DEXA e QUS

Ad ogni centro è stato richiesto di fornire dati relativi ai tempi medi dedicati dalle varie figure professionali (medico, tecnico radiologo, infermiere, specializzando, amministrativo, altro personale) ad un esame standard con DEXA e/o QUS espressi in minuti. Il tempo attribuibile ad ognuna figura professionale è stato suddiviso in due parti:

30

- Colloquio con il paziente: dedicato alla informazione dello stesso sulla procedura e sulla refertazione (per l'amministrativo questa parte è dedicata alla prenotazione e pagamento del ticket);
- Esecuzione dell'esame: preparazione del paziente ed esecuzione della procedura.

Staff impiegato e tempo medio dedicato a un esame DEXA

Quasi tutti i centri (11/12) hanno fornito dati relativi ai tempi medi dedicati dalle figure professionali ad un esame standard DEXA (Tabella 6.11). Il calcolo del tempo medio è stato effettuato sui valori indicati dai centri rispondenti al netto dei valori incompleti. Per ogni figura professionale è stato indicato, ove possibile, il tempo medio, il valore minimo e massimo e la moda.

Il tempo medio dedicato da un medico (7/12 centri) a un singolo esame standard con DEXA è stimato in circa 17 minuti (7 minuti dedicati al colloquio, 10 alla esecuzione della procedura), il valore modale è pari a 15 minuti (5 minuti dedicati al colloquio e 10 alla esecuzione della procedura).

Il tempo medio dedicato da un tecnico radiologo (11/12 centri) è stimato in circa 17 minuti (4 minuti dedicati al colloquio, 13 alla esecuzione della procedura), il valore modale è di 15 minuti (5 minuti dedicati al colloquio e 10 alla esecuzione della procedura). Il tempo medio dedicato, a un singolo esame standard con DEXA, per uno specializzando (2/12 centri) è stimato in circa 21 minuti (8 minuti dedicati al colloquio, 13 alla esecuzione della procedura).

Il tempo medio dedicato da un infermiere (3/12) è stimato in circa 19 minuti (4 minuti dedicati al colloquio, 15 alla esecuzione della procedura). Utilizzando i valori di moda di un esame DEXA si assume un tempo di realizzo per un infermiere di circa 20 minuti (5 minuti dedicati al colloquio e 15 alla esecuzione della procedura).

Il tempo medio dedicato da un amministrativo (9/12) è stimato in circa 15 minuti (9 minuti dedicati alla prenotazione e pagamento del ticket e 15 alla refertazione della procedura). Utilizzando i valori di moda di un esame DEXA si assume un tempo di realizzo per un amministrativo di circa 20 minuti (10 minuti dedicati al colloquio e 10 alla esecuzione della procedura).

Infine, il tempo medio dedicato da altro personale è stimato in circa 20 minuti (5 minuti dedicati al colloquio e 15 alla esecuzione della procedura).

Visto che nella maggior parte dei casi, un esame standard con DEXA vede la presenza del medico (7/12 centri), del tecnico radiologo (11/12) e dell'amministrativo (9/12) nel calcolo finale dei costi non sono state inserite le altre figure meno utilizzate (infermiere 3/12; specializzando 2/12; altro personale 1/12).

Tabella 6.11: Tempo medio in minuti attribuibile al personale impiegato in una singola procedura con DEXA

		Colloquio con il paziente/ticket*	Esecuzione DEXA/refertazione*
Medico	media	7	10
	min-max	(2-10)	(5-15)
	moda	10	5
Tecnico Radiologo	media	4	13
	min-max	(2-10)	(7-20)
	moda	5	10
Specializzando	media	8	13
	min-max	(5-10)	(10-15)
	moda	-	-
Infermiere	media	4	15
	min-max	(2-15)	(5-15)
	moda	5	15
Altro personale	media	5	15
	min-max	(5-15)	(5-15)
	moda	-	-
Amministrativo	media	9	6
	min-max	(5-15)	(2-10)
	moda	10	10

* ticket-refertazione tempo dedicato dalla figura professionale dell'amministrativo .

Staff impiegato e tempo medio dedicato a un esame QUS

Sette centri su 10 (70%) hanno fornito informazioni relative ai tempi medi dedicati dalle figure professionali ad un esame standard QUS (Tabella 6.12). Come per la DEXA il calcolo del tempo medio è stato effettuato, per ogni professionista coinvolto, sui valori indicati dai centri rispondenti al netto dei valori incompleti e sono stati indicati, ove possibile, il tempo medio, il valore minimo e massimo e la moda.

Il tempo medio dedicato da un medico (7/10 centri) a un singolo esame standard con QUS è stimato in circa 19 minuti (10 minuti dedicati al colloquio, 9 alla esecuzione della procedura). Utilizzando i valori di moda per un esame QUS si assume un tempo di realizzo pari a 15 minuti (5 minuti dedicati al colloquio e 10 alla esecuzione della procedura)

Il tempo medio dedicato da un tecnico radiologo (3/10 centri) è stimato in circa 20 minuti (10 minuti dedicati al colloquio, 10 alla esecuzione della procedura). Utilizzando i valori di moda per un esame QUS si assume un tempo di realizzo per un tecnico radiologo di circa 20 minuti (10 minuti dedicati al colloquio e 10 alla esecuzione della procedura).

Il tempo dedicato da un infermiere (1/10 centri) è di circa 15 minuti (dovuto alla sola esecuzione della procedura).

32

Il tempo medio dedicato da un amministrativo (2/10) è stimato in circa 10 minuti (5 minuti dedicati alla prenotazione e pagamento del ticket e 5 alla refertazione della procedura).

A differenza della procedura con DEXA la figura professionale più coinvolta nell'esecuzione della procedura con QUS è il medico (7/10 centri).

Tabella 6.12: Tempo medio in minuti attribuibile al personale impiegato in una singola procedura con QUS

		Colloquio con il paziente/ticket*	Esecuzione QUS/refertazione*
Medico	media	10	9
	min-max	(5-15)	(5-10)
	moda	5	10
Tecnico Radiologo	media	10	10
	min-max	(10)	(10)
	moda	10	10
Infermiere	media		15
	min-max		
	moda		
Amministrativo	media	5	5
	min-max	(5)	(5)
	moda	5	5

*ticket-refertazione tempo dedicato dalla figura professionale dell'amministrativo

Materiale di consumo di una procedura con DEXA

Il materiale di consumo (tabella 6.13) utilizzato per un esame standard con DEXA comprende: il materiale di cancelleria (toner, cartuccia per stampanti, risma di carta, busta), il rotolo di carta per il lettino, il flacone di disinfettante e i guanti.

Tabella 6.13: Materiali di consumo attribuibili ad una singola procedura con DEXA

	N. Centri
Toner	8/12
Cartuccia per stampanti	8/12
Risma di carta	10/12
Busta	3/12
Rotoli di carta	11/12
Flacone di disinfettante	8/12
Guanti	6/12

Fonte: Agenas

Materiale di consumo di una procedura con QUS

Il materiale di consumo (tabella 6.14) utilizzato per un esame standard con QUS comprende: il materiale di cancelleria (toner, cartuccia per stampanti, risma di carta, cartellina), il rotolo di carta per il lettino, il flacone di disinfettante e il gel per ultrasuoni.

Tabella 6.14: Materiali di consumo attribuibili ad una singola procedura con QUS

33

	N. Centri
Toner	2/10
Cartuccia per stampanti	4/10
Risma di carta	3/10
Cartelline	1/10
Rotoli di carta	2/10
Flacone di disinfettante	2/10
Gel per Ultrasuoni	2/10

Fonte: Agenas

Attrezzature DEXA

Tutti i 12 centri rispondenti hanno indicato la tipologia di apparecchiatura DEXA utilizzata. Le attrezzature sono state acquisite tra 1999 e il 2008; HOLOGIC era presente in 10 centri, GE LUNAR era presente in 1 centro mentre in 1 solo centro dichiarava di utilizzare apparecchiature di entrambi i produttori (HOLOGIC e GE LUNAR).

Attrezzature QUS

Soltanto 7 centri su 10 rispondenti hanno indicato la tipologia di apparecchiatura QUS utilizzata. Le attrezzature sono state acquisite tra 1996 e il 2004; GE LUNAR era presente in 3 centri così come IGEA mentre un solo centro dichiarava di utilizzare una apparecchiatura HOLOGIC.

7. Analisi di costo efficacia

7.1 Metodi

Il numero elevato di procedure, con DEXA e QUS, eseguite in Italia dal SSN e l'elevata prevalenza di osteoporosi rendono conto dei potenziali benefici derivanti dall'identificazione della procedura con miglior rapporto di costo-efficacia per la quantificazione della fragilità ossea. Pertanto la nostra analisi di costo-efficacia è volta a confrontare, nella popolazione target (donne in post menopausa), il gold standard DEXA versus QUS per valutare il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) adottando il punto di vista del SSN.

Per l'efficacia diagnostica abbiamo considerato come outcome il numero di donne in post menopausa con diagnosi di osteoporosi primaria individuati con l'esame DEXA e con l'esame QUS. I dati di efficacia si riferiscono all'unico studio ritenuto valido per la nostra analisi (Clowes, 2006).

I dati economici utilizzati derivano in parte dalla survey riportata nel capitolo precedente. Questa ci ha permesso di identificare e monetizzare (in €al 2008) le risorse (tempi medi del personale sanitario, materiali utilizzati, ecc) utilizzate per eseguire la DEXA e la QUS nel contesto italiano (centri rispondenti presenti in 14 Regioni italiane).

Le analisi di sensibilità sono state effettuate su un parametro economico e su uno epidemiologico. La variabile economica presa in considerazione, per l'analisi di sensibilità, è il costo delle attrezzature, poiché ha dimostrato di avere l'influenza maggiore sul totale dei costi. Invece, il dato epidemiologico, considerato nell'analisi di sensibilità, è quello di prevalenza della osteoporosi nelle donne in post menopausa stimato al 9,8% da Clowes (2006) e al 20% dallo studio ESOPO (2004).

35

7.2 Efficacia della DEXA e QUS nell'identificazione dell'osteoporosi nella popolazione target

I dati di prevalenza di osteoporosi, sensibilità e specificità, riportati nello studio Clowes et al. sono stati utilizzati per stimare la quota di veri positivi nella popolazione target (non esplicitamente riportata nel suddetto studio). La prevalenza indicata da Clowes (tabella 7.1a) potrebbe non rispecchiare quella della popolazione italiana anche in base ai dati riportati nello studio ESOPO che indicano una prevalenza di osteoporosi di circa il 20%. Si è deciso, perciò, di effettuare anche una stima della quota di veri positivi con i dati di prevalenza al 20%, (tabella 7.1b).

Tabella 7.1a: Dati di efficacia utilizzati per la valutazione economica

Fonte dei dati	data	valore
ISTAT, 2008	Donne italiane >50 anni	12.614.484
Clowes et al. 2006	Prevalenza	9.8%
	Achilles BUA	
	- Sensibilità	96%
	- Specificità	55%
	- Stima dei veri positivi	9.4%
DBM Ad SOS		
	- Sensibilità	96%
	- Specificità	33%
	- Stima dei veri positivi	9.4%

Tabella 7.1b: Dati di efficacia utilizzati per la valutazione economica (prevalenza 20%)

Fonte dei dati	data	valore
ISTAT, 2008	Donne italiane >50 anni	12.614.484
Studio ESOPO (2004)	Prevalenza	20%
Clowes et al. 2006	Achilles BUA	
	- Sensibilità	96%
	- Specificità	55%
	- Stima dei veri positivi	19.2%
	DBM Ad SOS	
	- Sensibilità	96%
	- Specificità	33%
- Stima dei veri positivi	19.2%	

36

7.3. Analisi dei costi delle procedure con DEXA e QUS

Per la valutazione degli elementi di costo è stato utilizzato il metodo del costo standard. Il valore monetario attribuito ai vari elementi utilizzati nella procedura con DEXA e in quella con QUS è ottenuto come media dei valori dichiarati dai centri rispondenti o ove mancanti derivati dai prezzi di mercato. Tutti i costi attribuiti al singolo esame sono comprensivi di IVA (20%).

La stima del costo medio del personale dedicato all'esame con DEXA e QUS (tabelle 7.2-7.3) è stata effettuata in base ai valori monetari espressi dal contratto collettivo nazionale di categoria 2004 comprensivi degli oneri riflessi (quota degli oneri per contributi previdenziali, assistenziali e fiscali a carico del datore di lavoro). Il personale utilizzato, per la stima dei costi, è quello che rispecchia maggiormente i dati pervenuti dai questionari dei centri rispondenti. Per la DEXA (tabella 7.2) le figure

professionali coinvolte in un esame standard sono: il medico (che nella maggior parte dei casi osservati non esegue la misurazione ma effettua solo il colloquio col paziente), il tecnico radiologo (che nella maggior parte dei casi osservati esegue la misurazione) e l'amministrativo. Per la QUS (tabella 7.3) le figure professionali coinvolte in un esame standard sono: il medico e l'amministrativo (anche se rilevati in 2 centri sul 10, i costi del personale amministrativo sono stati ugualmente inseriti nel calcolo dei costi. La mancanza di tale dato all'interno dei questionari di rilevazione è stata attribuita alla difficoltà, da parte dei compilatori, di risalire allo stesso).

Tabella 7.2: Costo medio del personale dedicato a una singola procedura con DEXA

		Colloquio con il paziente/ticket*	Esecuzione DEXA/refertazione**	Totale
Medico	media	€7,65	€10,90 ***	€7,65
	min-max	(€2,19-€10,90)	(€5,46-€16,40)	
Tecnico Radiologo	media	€3,00	€9,95	€12,95
	min-max	(€1,53-€7,65)	(€5,36-€15,30)	
Amministrativo	media	€3,04	€2,03	€5,07
	min-max	(€1,07-€5,07)	(€0,68-€3,38)	
Totale dei costi del personale	media	€13,69	€11,98	€25,67
	min-max	(€4,79-€23,62)	(€6,04-€18,68)	(€10,83-€42,30)

* ticket: tempo dedicato dal personale amministrativo

** refertazione: tempo dedicato dal personale amministrativo

*** rilevato solo in pochi casi e quindi escluso dal calcolo dei costi

37

Tabella 7.3: Costo medio del personale dedicato a una singola procedura con QUS

		Colloquio con il paziente/ticket*	Esecuzione QUS/refertazione**	Totale
Medico	media	€10,90	€9,84	€20,74
	min-max	(€5,46-€16,40)	(€5,46-€10,90)	
Amministrativo	media	€1,69	€1,69	€3,38
	min-max	€1,69	€1,69	
Totale dei costi del personale	media	€12,59	€11,53	€24,12
	min-max	(€7,15-€18,09)	(€7,15-€12,59)	(€14,30-€30,68)

* ticket: tempo dedicato dal personale amministrativo

** refertazione: tempo dedicato dal personale amministrativo

Il valore di costo del materiale di consumo degli esami DEXA e QUS (tabella 7.4) è stato valutato in base al valore indicato dai centri rispondenti e ove mancanti ai valori di mercato.

Tabella 7.4: Costo dei materiali di consumo attribuibili ad una singola procedura con DEXA e QUS

	Costo DEXA	Costo QUS
Toner	€0.40	€0.40
Cartuccia per stampanti	€0.03	€0,03
Risma di carta	€0.02	€0.03
Busta	€0.01	NA*
Rotoli di carta	€0.03	€0.03
Flacone di disinfettante	€0,01	€0,01
Guanti	€0.10	-
Cartelline	NA*	€0.01
Gel per Ultrasuoni	NA*	€0.01

* non applicabile

Per il valore di costo delle attrezzature DEXA e QUS (tabella 7.5) sono stati scelti i valori minimi (che indicano una tecnologia base) e i valori massimi (che indicano una tecnologia base+gli accessori (software aggiuntivi)) indicati dai centri rispondenti. L'ammortamento utilizzato è quello a 8 anni. L'ammortamento è stato calcolato con il metodo delle quote costanti. Il costo imputabile al singolo paziente è stato realizzato considerando il massimo utilizzo dell'attrezzatura annua (all'incirca 6.000 prestazioni annue).

Tabella 7.5: Costo delle attrezzature dei centri rispondenti

Attrezzatura	Quantità	Costo min.	Costo max.	Manutenzione [€/anno]	Ammortamento
DEXA	1	€58.800	€156.000	€5.000	8 anni
QUS	1	€20.280	€26.400	€0	8 anni

Considerando i costi del personale, del materiale di consumo e delle attrezzature, un singolo esame DEXA (comprensivo dei costi generali) assume un costo diretto sanitario medio di €30,81 (range: €14,16-€49,33); un singolo esame QUS (comprensivo dei costi generali) assume un costo diretto sanitario medio di €26,43 (range: €16,04-€33,37) (tabella 7.6).

Tabella 7.6: Costi diretti sanitari medi unitari di un singolo esame DEXA e QUS

	DEXA	QUS
Personale	€25,67	€24,12
range	(€10,83-€42,30)	(€14,30-€30,68)
Attrezzature	€3,07	€0,49
range	(€2,06-€4,08)	(€0,42-€0,55)
Materiale di consumo	€0,60	€0,52
Costi generali (5%)	€1,47	€1,30
range	(€0,67-€2,35)	(€0,80-€1,62)
Totale costo medio	€30,81	€26,43
range	(€14,16-€49,33)	(€16,04-€33,37)

7.4 Analisi costo-efficacia

L'analisi costo efficacia è stata effettuata tra l'esame DEXA e l'esame QUS (tabelle 7.7.a/b e 7.8a/b). La popolazione target è rappresentata dalla popolazione femminile di età superiore o uguale a 50 anni (donne in post menopausa) stimata sui dati ISTAT 2008 pari a 12.614.484.³⁴.

I dati di costo diretti sanitari, dell'esame DEXA e dell'esame QUS, sono quelli raccolti dalla survey nazionale (15/36 centri) e dal centro pilota. Sono presentati il valore medio, il valore minimo (che rappresenta la strumentazione base) e il valore massimo (che rappresenta la strumentazione con accessori) dei costi.

I dati di efficacia (paragrafo 7.2) si riferiscono ai casi di osteoporosi individuati dalle strumentazioni DEXA e QUS nelle donne in post menopausa. I dati, utilizzati in prima battuta, sono stati estratti dall'articolo di Clowes, 2006, in cui l'efficacia dell'esame DEXA per l'anca (gold standard) viene confrontata con altre apparecchiature QUS, utilizzate sulle falangi; di esse, anche in base ai dati pervenuti dalla survey nazionale, abbiamo utilizzato per l'analisi di costo-efficacia i modelli di QUS Achilles BUA e DBM. I dati evidenziano che la DEXA all'anca ha identificato 9,8 casi di osteoporosi su 100 donne in post menopausa; mentre la QUS ha identificato, come veri positivi, 9,4 casi di osteoporosi su 100 donne in post menopausa (tabelle 7.7a e 7.7b). Successivamente, il dato di prevalenza dei soggetti osteoporotici è stato innalzato, in ambito di analisi di sensibilità, al 20% e il valore di veri positivi stimati è stato di 19,2 casi (tabelle 7.8a e 7.8b).

39

L'analisi di costo-efficacia evidenzia come la DEXA confrontata con la QUS (Achilles BUA, DBM), abbia un ICER (costo incrementale) per caso di osteoporosi individuato di €1.095 se si considera il costo medio standard delle attrezzature. Presenta, invece, un ICER per caso di osteoporosi individuato di €3.990, se si considera il più alto costo delle attrezzature (attrezzature munite di software aggiuntivi). Infine, la DEXA risulta dominante rispetto alla QUS se si utilizzano i costi dell'attrezzatura base (priva di software aggiuntivi) di ambedue le tecnologie in esame.

Utilizzando gli stessi parametri di costo e variando la prevalenza da 9,8 a 20 ogni 100 donne³ in post menopausa (tabelle 7.8.a e 7.8b) la DEXA risulta ancora più costo efficace: i valori degli ICER si dimezzano (€548 usando il costo medio delle attrezzature e €1.995 utilizzando il costo massimo) se si utilizzano i modelli base.

Tabella 7.7a: ICER per caso identificato con DEXA versus QUS (prevalenza 9,8%)

Tecnologia usata per l'identificazione	Costo	Efficacia [n. casi identificati]	ΔC	ΔE [n. casi identificati]	ICER
HIP DEXA (T score - 2.50)	€388.652.252	1.236.219	€55.251.440	50.458	€1.095
QUS (*)	€333.400.812	1.185.761			

(*) Si fa riferimento ai modelli Achilles BUA (T score - 0.81) e QUS DBM (T score - 1.96)

Tabella 7.7b: Analisi di sensibilità

	HIP DEXA (T score - 2.50)	QUS (*)	ΔC	ΔE [n. casi identificati]	ICER
Costo min	€178.621.093	€202.336.323	-€23.715.230	-	Dominante
Costo max	€622.272.496	€420.945.331	€201.327.165	-	€3.990
Efficacia	1.236.219	1.185.761	-	50.458	-

(*) Si fa riferimento ai modelli Achilles BUA (T score - 0.81) e QUS DBM (T score - 1.96)

Tabella 7.8a: ICER per caso identificato DEXA versus QUS (prevalenza 20%)

Tecnologia usata per l'identificazione	Costo	Efficacia [n. casi identificati]	ΔC	ΔE [n. casi identificati]	ICER
HIP DEXA (T score - 2.50)	€388.652.252	2.522.897	€55.251.440	100.916	€548
QUS (*)	€333.400.812	2.421.981			

(*) Si fa riferimento ai modelli Achilles BUA (T score - 0.81) e QUS DBM (T score - 1.96)

Tabella 7.8b: Analisi di sensibilità

	HIP DEXA (T score - 2.50)	QUS (*)	ΔC	ΔE [n. casi identificati]	ICER
Costo min	€178.621.093	€202.336.323	-€23.715.230	-	Dominante
Costo max	€622.272.496	€420.945.331	€201.327.165	-	€1.995
Efficacia	2.522.897	2.421.981	-	100.916	-

(*) Si fa riferimento ai modelli Achilles BUA (T score - 0.81) e QUS DBM (T score - 1.96)

7.5 Risultati e discussione

La DEXA è la tecnologia più utilizzata nelle prestazioni ambulatoriali per l'identificazione dell'osteoporosi nella popolazione target, inoltre la sua performance risulta essere più accurata se confrontata con la QUS. Quando vengono utilizzate le strumentazioni base della DEXA e della QUS, la nostra valutazione economica individua la DEXA quale tecnologia dominante per l'identificazione dell'osteoporosi in una generica popolazione femminile in post menopausa. All'aumentare della prevalenza dell'osteoporosi l'ICER migliora ancora a favore della DEXA. Allo stesso tempo migliora anche l'accuratezza della QUS (diminuiscono i falsi positivi).

8. Discussione

Per quanto ci risulta, la nostra valutazione è la prima del genere fatta in Italia. Sebbene non esaustiva, vengono riportate le descrizioni del processo e dell'utilizzo delle tecnologie per l'identificazione dell'osteoporosi, la variabilità d'utilizzo delle diverse Regioni e l'indagine sulle risorse ed i costi connessi all'effettuazione della DEXA e della QUS. La nostra analisi di contesto è basata su un'indagine che ha avuto un relativo basso tasso di adesione (circa il 40%) ma non abbiamo ragioni di ritenere che le nostre conclusioni possano esserne "indebolite" in quanto basate, comunque, sulle evidenze della letteratura e su una indagine condotta ad hoc su centri italiani.

I nostri risultati sono relativamente "robusti", mostrando la DEXA come tecnologia dominante seguita dalla QUS. Sebbene di ridotte dimensioni (portabile), molto economica e forse più sicura la performance della procedura QUS al calcagno risulta significativamente inferiore a quella della DEXA nella popolazione femminile asintomatica in post menopausa.

Il nostro report dimostra (pur non essendo questo un obiettivo primario) che la QUS non risulta convincente come strumento da utilizzare per un programma di screening, a causa della bassa specificità che si assocerebbe ad un alto tasso di falsi positivi con la conseguente necessità di confermare la condizione osteoporotica ripetendo l'esame con la DEXA e quindi con conseguente aumento dei costi.

La variabilità interregionale, nell'utilizzo della DEXA, sembrerebbe bassa e solo la Regione Marche sembra discostarsi mostrando un considerevole minor utilizzo che dovrebbe essere approfondito. Inoltre dovrebbe essere condotto un audit sistematico tra gli erogatori DEXA per valutare la necessità e l'appropriatezza dell'erogazione e l'equità d'accesso alla prestazione.

D'altro canto se la DEXA, a causa delle risorse coinvolte e dei suoi limiti, non può essere presa in considerazione per uno screening di massa, potrebbe essere utilizzata in trials di numerosità elevata al fine di confrontarne la performance nella popolazione femminile italiana in post menopausa rispetto a diversi fattori di rischio per l'osteoporosi, consentendo così di identificare le potenziali candidate per "una sorveglianza speciale" o per il trattamento.

Comunque, in tali studi dovrebbero essere inclusi interventi di tipo farmacologico o di tipo nutrizionale (dieta). La valutazione delle evidenze circa gli effetti di tali interventi non è tra i gli obiettivi del nostro report.

Noi non condividiamo la valutazione di alcuni autori, come Frost, che propendono per una revisione dei criteri diagnostici per l'osteoporosi e l'osteopenia raccomandati dall'OMS. Tale operazione potrebbe avere l'effetto di incrementare considerevolmente il numero di donne identificate come osteoporotiche,

D'altro canto, alcuni autori³⁵ ritengono che i criteri soglia attualmente individuati dall' OMS potrebbero essere stati influenzati dalla sponsorizzazione da parte di alcune industrie dei meeting nel corso dei quali sono stati elaborati, trasformando un fattore di rischio susseguente a cambiamenti fisiologici legati all'età (fragilità ossea) in malattia. Noi riteniamo che sostanziali cambiamenti di tali criteri dovrebbero essere basati su solide evidenze cliniche e benefici economici.

In conclusione non abbiamo motivi di raccomandare variazioni all'attuale modalità di erogazione delle prestazioni densitometriche. Eventuali miglioramenti della performance della QUS dovranno essere necessariamente valutati in un nuovo report.

9. Raccomandazioni

Noi raccomandiamo di non apportare cambiamenti all'attuale erogazione ambulatoriale della DEXA.

Sugeriamo l'istituzione di un audit sistematico per la DEXA nei centri di erogazione del servizio per valutare la necessità e l'appropriatezza dell'erogazione e l'equità d'accesso alla prestazione.

Se intervenissero miglioramenti nella performance della QUS o fossero introdotte alternative promettenti questo report dovrebbe essere aggiornato includendo i cambiamenti.

10. Finanziamento

La produzione del presente report è stata possibile grazie al contributo finanziario del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (Commissione Unica Dispositivi Medici) e dell'Agenas.

L'Agenas si assume la sola responsabilità per il contenuto e la stesura definitiva di questo report. Le opinioni espresse nel presente documento non rappresentano necessariamente il punto di vista della MLSPS italiano o di alcun governo regionale.

11. Dichiarazione del conflitto d'interessi

Gli autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli autori ha o ha posseduto azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati in questo documento.

Bibliografia

1. SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Summary and conclusion of the report "Osteoporosis – Prevention, identification and treatment. A systematic review", 2003
2. Osteoporosi: una malattia sociale. Epidemiologia, costi assistenziali, interventi terapeutici. <http://www.ministerosalute.it/resources/static/primopiano/278/scheda%20ISS%20def%20.pdf>. (date last accessed 4th December 2008).
3. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. Device-specific thresholds to diagnose osteoporosis at the proximal femur: an approach to interpreting peripheral bone measurements in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1293-302.
4. WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843:1–129.
5. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992 Nov;2(6):285-9
6. Studio Esopo –Epidemiological Study on the Prevalence of Osteoporosis: Crepaldi et al. *ASBMER* 2004
7. Genant HK, Faulkner KG, Gluer CC, Engelke K, Bone densitometry: current assessment. *Osteoporosis Int* 1993, 51:91-97
8. Lim LS, Hoeksema LJ, Sherin K; ACPM Prevention Practice Committee. Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. *Am J Prev Med.* 2009 Apr;36(4):366-75.
9. Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J Clin Densitom.* 2003 Summer;6(2):75-85.
10. Mauck KF, Clarke BL. Identification, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2006 May;81(5):662-72.
11. <http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=DEXA> (date last accessed 8th June 2009)
12. <http://courses.washington.edu/bonephys/opbmd.html> (date last accessed 8th June 2009)
13. Dawson-Hughes B, Dallal GE. Effect of radiographic abnormalities on rate of bone loss from the spine. *Calcif Tissue Int* 1990;46:280 –1.
14. Wahner H. Technical aspects and clinical interpretation of bone mineral measurements. *Public Health Rep.* 1989 Sep-Oct;104 Suppl:27-30.
15. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical Use of Bone Densitometry: Scientific Review *JAMA.* 2002;288(15):1889-1897
16. <http://www.aaos.org/> (date last accessed 29th May 2009)
17. Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. *Osteoporos Int.* 2005 Jan;16(1):93-100.

18. Weigert JM. Measuring bone mineral density: let me count the ways! Flat-panel volumetric CT: another new tool, *Acad Radiol.* 2009 Apr;16(4):391-3.
19. MacLaughlin E.J., MacLaughlin A.A., Snella K.A., et al. Osteoporosis Screening and Education in Community Pharmacies using a team approach. *Pharmacotherapy* 2005; 25(3):379-386.
20. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC, International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* Spring 2004;7:1-6.
21. Mauck KF, Clarke BL. Identification, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2006 May;81(5):662-72.
22. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network – Quantitative Ultrasound (QUS): Horizon Scanning Report. May 2008. <http://www.horizonscanning.gov.au>
23. Kraemer DF, Nelson HD, Bauer DC, Helfand M. Economic comparison of diagnostic approaches for evaluating osteoporosis in older women. *Osteoporos Int.* 2006 Jan;17(1):68-76.
24. Frost, M. L., Blake, G. M. & Fogelman, I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int.* 2000 11 (4), 321-330.
25. Laabes EP, Vanderjagt DJ, Obadofin MO, Sendeht AJ, Glew RH. Assessment of the bone quality of black male athletes using calcaneal ultrasound: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond).* 2008 May 20;5:13.
26. G. Díaz-Guerra, L. Gil-Fraguas, E. Jódar, J. Meneu, E. García, M. Gómez, E. Moreno, F. Hawkins. Quantitative Ultrasound of the Calcaneus in Long-Term Liver or Cardiac Transplantation Patients. *Journal of Clinical Densitometry*, Volume 9, Issue 4, Pages 469-47.
27. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, 1990 Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation: Washington, DC: National Academy Press.
28. Thomas SR, Kalkwarf HJ, Buckley DD, Heubi JE. Effective dose of dual-energy X-ray absorptiometry scans in children as a function of age. *J Clin Densitom.* 2005 Winter;8(4):415-22.
29. Frost, M. L., Blake, G. M., Fogelman, I. Quantitative Ultrasound and Bone Mineral Density Are Equally Strongly Associated with Risk Factors for Osteoporosis *Journal of bone and mineral research* Volume 16, Number 2, 2001 p.406-416.
30. Dane, C., Dane, B., Cetin, A. and Erginbas, M. (2008) 'The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual-energy X-ray absorptiometry in preand postmenopausal women', *Climacteric*, 11:4, 296 - 303.
31. Gemalmaz A., Güzel D., Ceylan C. Diagnostic Performance of QUS for Identifying Osteoporosis in Postmenopausal Turkish Women. *Turk J Med Sci* 2007; 37 (5): 303-309.
32. Schott A.M., Kassaý Koupayý Æ B., Hans D., et al. Should age influence the choice of quantitative bone assessment technique in elderly women? The EPIDOS study. *Osteoporos Int* (2004) 15: 196-203.
33. Larijani B., M. Dabbaghmanesh H., Aghakhani S., et al. Correlation of Quantitative Heel Ultrasonography with central dual-energy X-ray Absorptiometric bone mineral density in postmenopausal women. *Ultrasound Med* 2005 24:941-946.
34. *Annuario ISTAT* 2008.
35. Napoli M. The marketing of osteoporosis. *AJN* 2009; 109:58-61.
36. *Annuario ISTAT* 2007.

37. Cetin A, Ertürk H, Celiker R, Sivri A, Hasçelik Z. The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual X-ray absorptiometry. *Rheumatol Int.* 2001 Feb;20(2):55-9.

APPENDICE 1

Tecnologie per la densitometria ossea

Meccanismi di perdita di massa ossea

Due tipi di tessuto compongono le ossa: l'osso corticale (o compatto) e l'osso trabecolare (detto anche osso spongioso). L'osso corticale costituisce il guscio esterno; l'osso trabecolare costituisce la parte interna.

Questi due tipi di tessuto sono distribuiti in modo diverso nello scheletro (SBU 2003).

Le ossa si formano e riassorbono durante il normale metabolismo. Questo equilibrio è dovuto all'attività degli osteoclasti (le cellule che riassorbono il tessuto osseo) e degli osteoblasti (le cellule che formano il tessuto osseo) (Australia SA 2008).

Questi tipi cellulari sono regolati da fattori endocrini locali e sollecitazioni meccaniche. Quando l'equilibrio è alterato verso il riassorbimento osseo o la formazione di nuovo tessuto osseo è diminuito, si hanno la perdita di tessuto osseo e danni strutturali.

Con l'aumentare dell'età, la produzione di ormoni e la formazione di vitamina D nei reni incomincia a diminuire. Questo fenomeno è rilevante nelle donne e si evidenzia nella diminuzione di produzione di estrogeni. Questi fattori, combinati con una diminuzione di attività fisica, possono portare ad una perdita di tessuto osseo nei soggetti anziani (SBU 2003).

53

Misurazione della densità ossea

Le misurazioni della massa ossea sono riconosciute tra i principali indicatori per la diagnosi e la gestione dei pazienti con osteoporosi. Queste misure sono importanti per identificare la perdita rapida del tessuto osseo e per il monitoraggio degli effetti del trattamento (Wahner, 1987). In particolare, la misura della densità minerale ossea (BMD espressa come g/cm^2) svolge un ruolo importante sia nella diagnosi che nel follow-up di pazienti con osteoporosi.

Negli ultimi decenni sono state sviluppate diverse procedure per misurare la BMD.

Le prime applicazioni (1940) sono quelle ottenute con radiografie a raggi X (ad esempio, l'indice di Singh riguardante l'osso trasecolare-AAOS sito web).

Tuttavia, l'osteoporosi, in generale, presenta una lenta progressione che la rende di difficile lettura con queste tecnologie (radiografie a raggi X). Sono state perciò sviluppate altre tecnologie diagnostiche, specificamente per misurare la BMD, con un più elevato grado di precisione (Robinson, 1990). Le più comuni tecnologie utilizzate nella pratica clinica, sia in passato che attualmente, si basano sul principio della trasmissione di raggi X per la misurazione dell'energia assorbita dal calcio come componente minerale delle ossa.

Altre tecnologie, utilizzate di recente, si basano sulla propagazione delle onde sonore o sulla risonanza.

I diversi siti di misurazione sono spesso legati alla limitazione del dispositivo di misura (ad esempio, la necessità di ridurre l'interferenza dei tessuti molli nella propagazione del segnale). Generalmente, le misure sono effettuate in siti centrali o periferici: femore, anca, colonna vertebrale sono indicati come siti centrali; calcagno e falangi come siti periferici.

Tecnologie

Diverse tecnologie possono essere utilizzate per le misurazioni della densità delle ossa (OMS 2000). Le tecnologie seguenti sono tra le più comuni.

54 Assorbimetria a fotone singolo o doppio – SPA e DPA

La SPA è stata sviluppata nei primi anni del 1960. Il sito di misura (radio o calcagno) viene sottoposto a scansione con un fascio di fotoni con un unico picco di energia (in genere emesso da ^{125}I) e la BMD è quindi calcolata dalle immagini. La SPA è influenzata dalla quantità di tessuto molle nella Regione di interesse e può essere eseguita solo perifericamente in quanto la presenza di tessuti molli in queste zone è minima.

La DPA è stata sviluppata nel 1980 e utilizza un fascio di fotoni a doppia energia (in genere emesso da ^{153}Gd). I due picchi di energia sono assorbiti rispettivamente dal tessuto molle e delle ossa. La DPA ha permesso per la prima volta la misurazioni della BMD nella colonna vertebrale, nel femore, e in tutto il corpo.

Entrambe le tecnologie (SPA e DPA) hanno un limitato di utilizzo nel monitoraggio delle modifiche della BMD nel tempo poiché la sorgente radioattiva che genera il segnale non è costante nel tempo (decade e deve essere sostituita periodicamente) (Wahner 1987 e AAOS sito web).

Assorbimetria a raggi X a doppia energia – DEXA o DXA

La DEXA, evoluzione della DPA, è la procedura più consolidata per misurare la BMD (fu applicata per la prima volta circa 20 anni fa) (Genant 1993). Si basa sull'applicazione di un fascio di raggi X a bassa

dose che passano attraverso l'area da misurare acquisendo dati sulla densità ossea (Ciwes sito web). I dati possono essere ottenuti come contenuto minerale osseo (BMC) in g/cm o come densità minerale ossea (BMD) in g/cm².

La DEXA può essere utilizzata nelle zone definite centrali della colonna vertebrale e del femore prossimale; o in quelle periferiche, come il calcagno. La DEXA può essere adoperata anche per misure globali di composizione corporea in termini di massa grassa, massa magra e ossea (DEXA total body) dell'intero corpo (Albanese 2003).

I produttori hanno sviluppato diverse metodologie al fine di ridurre i tempi di esposizione e di migliorare la qualità delle immagini.

Tomografia computerizzata quantitativa – QCT

La QCT è stata sviluppata alla fine del 1970 (Weigert, 2009) come adattamento della tomografia computerizzata. Essa utilizza i raggi X per eseguire una vera e propria misurazione volumetrica della BMD in mg/cm³ consentendo separatamente l'analisi della componente corticale e trabecolare. Tale caratteristica permette che il risultato sia meno influenzato dai cambiamenti causati da malattie degenerative (che possono interferire con la precisione DEXA) (Lim 2009). Tuttavia, la QCT è più costosa, richiede un maggior tempo della DEXA ed espone i pazienti ad un marcato aumento delle radiazioni (la dose di radiazioni può raggiungere il valore paragonabile ad una radiografia del torace, 25-360 µSv) (Wahner 1997, Njeha 1999, Cummings 2002) .

55

Ultrasonografia quantitativa – QUS

La QUS utilizza onde sonore per valutare alcune caratteristiche come la microarchitettura dell'osso (ad esempio, l'architettura trabecolare) e l'elasticità. Le misure consistono in diversi parametri, quali ad esempio la velocità del suono (SOS) e il pattern di assorbimento delle diverse lunghezze d'onda, definito come attenuazione degli ultrasuoni in banda larga (BUA). Questi parametri specifici della QUS possono essere comunque utilizzati per valutare la BMD (Mueller 2008).

La QUS, tuttavia, può essere utilizzata solo in siti periferici. Questo può rappresentare un problema in quanto questi siti sono a bassa densità ossea (AAOS sito web). Inoltre le misure QUS sono poco correlate con le misure DEXA nei siti centrali (Mueller 2008).

Assorbimetria radiografica – RA

La RA è stata sviluppata alla fine degli anni '80 come modello semplice per determinare la BMD con i raggi X. La procedura viene eseguita sulla mano non dominante utilizzando un normale apparecchio radiografico ed è assistita da computer. Un riferimento di alluminio viene incluso in ogni acquisizione. Le

immagini vengono digitalizzate e la densità ossea viene ricavata dal confronto con il riferimento in alluminio. (Boonen, 2005 e AAOS sito web).

Risonanza magnetica per immagini – MRI

Al fine di superare i limiti di risoluzione della tomografia computerizzata è cresciuto nel tempo l'interesse per la MRI. Tuttavia, la MRI non fornisce informazioni dirette sulla densità ossea, ma fornisce informazioni circa la qualità del tessuto osseo trabecolare. Allo stato attuale, la MRI, per quanto riguarda la BMD, rimane una procedura di ricerca a causa dei suoi alti costi e della complessità della procedura (OMS 2000, Arokoski 2002).

Letture suggerite

SBU. Osteoporosis – Prevention, Diagnosis and Treatment: A Systematic Review, The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Stockholm, Sweden (2003).

Australia and New Zealand Horizon Scanning Network – Quantitative Ultrasound (QUS): Horizon Scanning Report. May 2008. <http://www.horizonscanning.gov.au>

Wahner H. Technical aspects and clinical interpretation of bone mineral measurements. Public Health Rep. 1989 Sep-Oct;104 Suppl:27-30.

<http://www.aaos.org/> (date last accessed 29 May 2009)

Genant HK, Faulkner KG, Gluer CC, et al: Bone densitometry: current assessment. Osteoporosis 3:S91--S97, 1993

<http://www.cliwes.rm.cnr.it/> (date last accessed 29 May 2009)

Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. J Clin Densitom. 2003 Summer;6(2):75-85.

Weigert JM. Measuring bone mineral density: let me count the ways! Flat-panel volumetric CT: another new tool! Acad Radiol. 2009 Apr;16(4):391-3.

Lim LS, Hoeksema LJ, Sherin K; ACPM Prevention Practice Committee. Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. Am J Prev Med. 2009 Apr;36(4):366-75.

Njeha CF, Fuersta T, Hansa D, Blakeb GM and Genanta HK Radiation exposure in bone mineral density assessment Applied Radiation and Isotopes Volume 50, Issue 1, January 1999, Pages 215-236

Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical Use of Bone Densitometry: Scientific Review *JAMA*. 2002;288(15):1889-1897

Mueller D, Gandjour A. Cost effectiveness of ultrasound and bone densitometry for osteoporosis screening in post-menopausal women. Appl Health Econ Health Policy. 2008;6(2-3):113-35.

Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. Osteoporos Int. 2005 Jan;16(1):93-100.

WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000: Geneva, Switzerland) - Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. (WHO technical report series; 921).

Arokoski MH, Arokoski JP, Vainio P, Niemitukia LH, Kröger H, Jurvelin JS. Comparison of DXA and MRI methods for interpreting femoral neck bone mineral density. J Clin Densitom. 2002 Fall;5(3):289-96.

Appendice 2

Strategia di ricerca

CRD Dare:

(("x ray" OR "X-ray") AND ("dual-energy" OR "dual energy")) AND absorptiometry AND (osteoporosis OR menopause) OR postmenopause
((DXA OR DEXA) AND (osteoporosis OR postmenopause)) AND QUS OR "quantitative ultrasound" AND elderly OR age

PubMed:

("1998-01-01"[PDAT] : "2009-01-31"[PDAT]) AND (((ray[All Fields])AND (energy[All Fields]) AND (absorptiometry[All Fields])) OR DXA OR DEXA) AND ((ultrasound[All Fields]) OR (qus[All Fields])) AND (('osteoporosis'[MeSH Terms] OR 'osteoporosis'[All Fields]) OR ('menopause'[MeSH Terms] OR 'menopause'[All Fields]) OR ("postmenopause"[MeSH Terms] OR 'postmenopause'[All Fields])) AND (humans[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Italian[lang]))

59

EMBASE:

((('x ray'/exp OR 'x ray') OR ('x ray'/exp OR 'xray')) OR (('x ray'/exp OR 'x ray') OR ('x ray'/exp OR 'x ray')) OR (('x-ray'/exp OR 'x-ray') OR ('x-ray'/exp OR 'x-ray')) OR (('x-ray'/exp OR 'x-ray') OR ('x-ray'/exp OR 'x-ray')))) AND ('dual-energy' OR 'dual energy') AND (((('absorptiometry'/exp OR 'absorptiometry') OR ('absorptiometry'/exp OR 'absorptiometry')) OR (('absorptiometry'/exp OR 'absorptiometry') OR ('absorptiometry'/exp OR 'absorptiometry')))) AND (((('osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis') OR ('osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis')) OR (('osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis') OR ('osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis')))) AND (('primary menopause') OR (('menopause'/exp OR 'menopause') OR ('menopause'/exp OR 'menopause')))) AND [1998-2008]/py
(((('absorptiometry'/exp OR 'absorptiometry') AND (x AND ray OR 'x -ray')) OR ((x AND ray) OR (('x-ray'/exp OR 'x-ray')) AND ('absorptiometry'/exp OR 'absorptiometry')))) AND ('densitometry'/exp OR 'densitometry') AND ('menopause'/exp OR 'menopause') AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [1998-2008]/ py AND [1998-2008]/py

('quantitative ultrasound' OR qus) AND ('osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis') AND ('menopause'/exp OR 'menopause') AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [1998-2008]/py

Cochrane Library

((("x ray" or "X-ray") and ("dual-energy" or "dual energy")) and absorptiometry and (osteoporosis or postmenopause) and (DXA or DEXA) and (osteoporosis or postmenopause) and QUS and (osteoporosis or postmenopause) or "quantitative ultrasound"

Years: 1998-2009.

Appendice 3 QUADAS

QUADAS

Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

Elemento		Si	No	Non chiaro
1.	Le caratteristiche della popolazione dei partecipanti rappresentano quelle dei soggetti che nella pratica saranno soggetti al test?			
2.	I criteri di selezione sono descritti chiaramente?			
3.	Lo standard di riferimento è adatto a classificare correttamente la condizione di interesse?			
4.	L'intervallo temporale tra lo standard di riferimento e il test indice è abbastanza breve per essere ragionevolmente sicuri che la condizione di interesse non subisca variazioni tra i due test?			
5.	L'intero campione o una selezione casuale del campione sono state sottoposte a verifica attraverso uno standard di riferimento della diagnosi?			
6.	I partecipanti sono stati sottoposti allo stesso standard di riferimento indifferentemente dall'esito del test indice?			
7.	Lo standard di riferimento era indipendente dal test indice (cioè, il test indice è parte dello standard di riferimento)?			
8.	L'esecuzione del test indice è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?			
9.	L'esecuzione dello standard di riferimento è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?			
10.	I risultati del test indice sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati dello standard di riferimento?			
11.	I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati del test indice?			
12.	I dati clinici utilizzati durante lo studio sono disponibili normalmente nella pratica clinica quotidiana?			
13.	Sono riportati risultati del test intermedi/non interpretabili?			
14.	Sono stati spiegati i ritiri dallo studio?			

Appendice 4

Lista degli studi esclusi e motivo di esclusione

Studi esclusi perché non riportano dati originali

Barrett-Connor E. Black D. Bonjour J.-P. et al. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organization - Technical Report Series (2003) -:921 (i-192).

Pluskiewicz W., Drozdowska B., Weiss M., Discrimination of proximal hip fracture by quantitative ultrasound measurement at the radius [1] (multiple letters), Osteoporosis International, (2002) 13:3 (265).

Studi esclusi perché non effettuati sugli esseri umani

Nessuno.

Studi esclusi perché non riportano un confronto diretto tra DEXA and QUS

Agency for Healthcare Research and Quality, Osteoporosis in postmenopausal women: identification and monitoring, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Evidence Report/Technology Assessment 28, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2001

Alenfeld F.E. Engelke K. Schmidt D. et al. Diagnostic agreement of two calcaneal ultrasound devices: The Sahara bone sonometer and the Achilles. British Journal of Radiology (2002) 75:899 (895-902).

Ben Sedrine W, Broers P, Devogelaer J P , et al, Interest of a prescreening questionnaire to reduce the cost of bone densitometry, Osteoporosis International, 2002, 13(5):434-442

Blue Cross Blue Shield Association, Screening for vertebral fracture with dual x-ray absorptiometry, Chicago IL: Blue Cross Blue Shield Association (BCBS), TEC Assessment 20(14), Blue Cross Blue Shield Association (BCBS), 2006, p.20

Blue Cross Blue Shield Association, Vertebral assessment using dual-energy x-ray absorptiometry for osteoporotic fracture risk assessment, Chicago IL: Blue Cross Blue Shield Association (BCBS) XSE: TEC Assessment 19(14), Blue Cross Blue Shield Association (BCBS), 2004, p 19

Braga Jr. J.W.R. Neves R.M.S. et al. Pinheiro M.M., Prevalence of low trauma fractures in long-term kidney transplant patients with preserved renal function Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2006) 39:1 (137-147).

Brooke-Wavell K, Jones PR, Hardman AE, et al, Commencing, continuing and stopping brisk walking: effects on bone mineral density, quantitative ultrasound of bone and markers of bone metabolism in postmenopausal women., Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between

the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2001, 12(7):581-7, ID: CN-00424858

Caraballo P J, Gabriel S E, Castro M R, et al, Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis, *Osteoporosis International*, 1999, 9(5): 441-448

Cepollaro C. Gonnelli S. Montagnani A. et al. In vivo performance evaluation of the Achilles insight QUS device. *Journal of Clinical Densitometry* (2005) 8:3 (341-346).

Chen J.S. Seibel M.J. Zochling J. et al. Calcaneal ultrasound but not bone turnover predicts fractures in vitamin D deficient frail elderly at high risk of falls. *Calcified Tissue International* (2006) 79:1 (37-42).

Damilakis J., Stratakis J., Perisinakis K., et al, Broadband ultrasound attenuation imaging: Algorithm development and clinical assessment of a region growing technique, *Physics in Medicine and Biology*, (2002) 47:2 (315-325).

Devine A. Dick I. Islam A.F.M. et al. Protein consumption is an important predictor of lower limb bone mass in elderly women. *Am J Clin Nutr* (2005) 81:6 (1423-1428).

Doren M, Nilsson J A, Johnell O, Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis, *Human Reproduction*, 2003, 18(8):1737-1746

Drozdowska B., Pluskiewicz W., The ability of quantitative ultrasound at the calcaneus to identify postmenopausal women with different types of nontraumatic fractures, *Ultrasound in Medicine and Biology*, (2002) 28:11-12 (1491-1497).

Feltrin G.P., Nardin M., Marangon A., et al, Quantitative ultrasound at the hand phalanges: Comparison with quantitative computed tomography of the lumbar spine in postmenopausal women, *European Radiology*, (2000) 10:5 (826-831).

Frost M.L., Blake G.M, Fogelman I., Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound?, *Osteoporosis International* (2000) 11:4 (321-330).

Giguere Y., Dodin S., Blanchet C., et al, The association between heel ultrasound and hormone replacement therapy is modulated by a two-locus vitamin D and estrogen receptor genotype, *Journal of Bone and Mineral Research*, (2000) 15:6 (1076-1084).

Giroux S. Elfassihi Cardinal G. L. LRP5 coding polymorphisms influence the variation of peak bone mass in a normal population of French-Canadian women *Bone* (2007) 40:5 (1299-1307).

Glynn A.W., Michaelsson K., Lind P.M., et al, Organochlorines and bone mineral density in Swedish men from the general population, *Osteoporosis International*, (2000) 11:12 (1036-1042).

Goeree R, Blackhouse G, Adachi J, Cost-effectiveness of alternative treatments for women with osteoporosis in Canada, *Current Medical Research and Opinion*, 2006, 22(7):1425-1436

Gonnelli S. Martini G. Caffarelli C. et al. Teriparatide's effects on quantitative ultrasound parameters and bone density in women with established osteoporosis. *Osteoporosis International* (2006) 17:10 (1524-1531).

Grabe D.W. Cerulli J. Stroup J.S. et al Comparison of the Achilles express ultrasonometer with central dual-energy X-ray absorptiometry. *Annals of Pharmacotherapy* (2006) 40:5 (830-835).

Hadji P., Hars O., Gorke K., Quantitative ultrasound of os calcis in postmenopausal women with spine and hip fractures, *Journal of Clinical Densitometry*, (2000) 3:3 (233-239).

Hagenfeldt K, Johansson C, Johnell O, Ljunggren, et al, Osteoporosis - prevention, identification and treatment, Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Report no. 165, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 2003.

Hans D., Allaoua S., Genton L., et al, Is time since hip fracture influencing the discrimination between fractured and nonfractured subjects as assessed at the calcaneum by three technologically different quantitative ultrasound devices?, *Calcified Tissue International* (2002) 71:6 (485-492).

Harrison E J, Adams J E , Application of a triage approach to peripheral bone densitometry reduces the requirement for central DXA but is not cost effective, *Calcified Tissue International*, 2006, 79(4): 199-206

Jaffe J.S., Timell A.M., Gulanski B.I., Prevalence of low bone density in women with developmental disabilities, *Journal of Clinical Densitometry*, (2001) 4:1 (25-29).

Jin H., Lu Y., Chen M.-H., Reduction of sampling bias of odds ratios for vertebral fractures using propensity scores. *Osteoporosis International* (2006) 17:4 (507-520).

Jones G, Riley M, Couper D, Dwyer , Water fluoridation, bone mass and fracture: a quantitative overview of the literature, *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 1999, 23(1): 34-40

Karpf D B, Shapiro D R, Seeman E, Ensrud K E, et al, Prevention of nonvertebral fractures by alendronate: a meta-analysis, *JAMA*, 1997, 277(14) : 1159-1164

Kelley G A, Aerobic exercise and bone density at the hip in postmenopausal women: a meta-analysis, *Preventive Medicine*, 1998, 27(6): 798-807

Kelley G A, Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials, *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1998, 7(1): 76-87

Kelley G A, Kelley K S, Tran Z V, Resistance training and bone mineral density in women: a meta-analysis of controlled trials, *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2001, 80(1):65-77

Kelley G, Aerobic exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis, *Journal of the American Geriatrics Society*, 1998, 46(2):143-152

Kim C.-H., Kim Y.I., Choi C.S., et al, Prevalence and risk factors of low quantitative ultrasound values of calcaneus in Korean elderly women, *Ultrasound in Medicine and Biology*, (2000) 26:1 (35-40).

Kim H.-S. Kim J.-S. Kim N.S. Association of vitamin D receptor polymorphism with calcaneal broadband ultrasound attenuation in Korean postmenopausal women with low calcium intake *British Journal of Nutrition* (2007) 98:5 (878-881).

Martini G, Valenti R, Gennari L, et al. Dual X-ray and laser absorptiometry of the calcaneus: Comparison with quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry. *Journal of Clinical Densitometry* (2004) 7:3 (349-354).

Mauloni M., Ventura V., De Aloysio D., et al, Multicenter Italian study on the bone mass ultrasonographic evaluation at the phalanges in the climacteric (vumof-clife), *Italian Journal of Mineral and Electrolyte Metabolism* (2000) 14:2-4 (23-26).

Mobley L R, Hoerger T J, Wittenborn J S, Galuska D A , Cost-effectiveness of osteoporosis screening and treatment with hormone replacement therapy raloxifene, or alendronate, *Medical Decision Making*, 2006, 26: 194-206.

Modelska K, Cummings S, Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, 87(1):16-23

National Institute for Clinical Excellence, "Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women", *Technology Appraisal Guidance*, No.87, National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2005, p.51

Nelson H D, Helfand M., Screening for postmenopausal osteoporosis, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Preventive Services Task Force Systematic Evidence Review No. 17, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2002, p 84

Otten B.J., Smals A.G.H., Van den Bergh J.P.W., Measuring skeletal changes with calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adults: The influence of size and location of the region of interest, *Osteoporosis International* (2001) 12:11 (970-979).

Pfister A K, Welch C A, Lester M D , et al, Cost-effectiveness strategies to treat osteoporosis in elderly women, *Southern Medical Journal*, 2006, 99(2):123-131.

Pluskiewicz W., Drozdowska B., Quantitative ultrasound (qus) at the calcaneus and hand phalanges in polish healthy postmenopausal women, *Ultrasound in Medicine and Biology*, (2001) 27:3 (373-377).

Pongchaiyakul C, Nguyen N D, Pongchaiyakul C, Nguyen T V, Development and validation of a new clinical risk index for prediction of osteoporosis in Thai women, *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2004, 87(8):910-916

Ringertz H, Marshall D, Johansson C, Johnell O, et al, Bone density measurement: a systematic review, *Journal of Internal Medicine*, 1997, 241(Supplement 739): 1-60

Rud B, Hilden J, Hyldstrup L, Hrobjartsson A, Performance of the Osteoporosis Self-Assessment Tool in ruling out low bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review, *Osteoporosis International*, 2007, 18(9): 1177-1187

Schott A M, Ganne C, Hans D, Monnier G, et al, Which screening strategy using BMD measurements would be most cost effective for hip fracture prevention in elderly women? A decision analysis based on a Markov model, *Osteoporosis International*, 2007, 18(2):143-151

Schwenkglens M, Lippuner K , Simulation-based cost-utility analysis of population screening-based alendronate use in Switzerland, *Osteoporosis International*, 2007, 18(11): 1481-1491

Silberstein E.B. Levin L.L. Fernandez-Ulloa M. Bone Mineral Density (BMD) Assessment of Central Skeletal Sites From Peripheral BMD and Ultrasonographic Measurements: An Improved Solution Employing Age and Weight in Type 3 *Journal of Clinical Densitometry* (2006) 9:3 (323-328).

Solomon D H, Kuntz K M , Should postmenopausal women with rheumatoid arthritis who are starting corticosteroid treatment be screened for osteoporosis? A cost-effectiveness analysis, *Arthritis and Rheumatism*, 2000, 43(9):1967-1975

Solomon D.H. Will absolute fracture risk prediction facilitate treatment of osteoporosis? *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* (2008) 4:9 (480-481).

Sosa M., Saavedra P., Gomez-Alonso C., et al Postmenopausal women with Colles' fracture have bone mineral density values similar to those of controls when measured with calcaneus quantitative ultrasound. *European Journal of Internal Medicine* (2005) 16:8 (561-566).

Stiger F., Brandstrom H., Gillberg P. et al. Association between repeat length of exon 1 CAG microsatellite in the androgen receptor and bone density in men is modulated by sex hormone levels A. *International* (2008) 82:6 (427-435).

Tao B. Liu J.-M. Li X.-Y. An assessment of the use of quantitative ultrasound and the Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians in determining the risk of nonvertebral fracture in postmenopausal Chinese women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* (2008) 26:1 (60-65).

Tashiro A. Kakuta H. Tanaka N. Relationship between health-related quality of life domains and bone status in postmenopausal Japanese women. *Menopause* (2006) 13:5 (846-849).

Van Der Voort D J, Brandon S, Dinant G J, van Wersch J W, Screening for osteoporosis using easily obtainable biometrical data: diagnostic accuracy of measured, self-reported and recalled BMI, and related costs of bone mineral density measurements, *Osteoporosis International*, 2000, 11(3): 233-239

Visentin P, Ciravegna R, Fabris F, Estimating the cost per avoided hip fracture by osteoporosis treatment in Italy, *Maturitas*, 1997, 26(3): 185-192

Wolff I, van Croonenborg J J, Kemper H C, et al, The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women, *Osteoporosis International*, 1999, 9(1):1-12.

Zajickova K., Zemanova A., Hill M. et al. Is A163G polymorphism in the osteoprotegerin gene associated with heel velocity of sound in postmenopausal women? *Physiol. Res.* (2008) 57:SUPPL. 1 (S153-S157).

Zehnacker C H, Bemis-Dougherty A, Effect of weighted exercises on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review, *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 2007, 30(2): 79-88

Studi esclusi perché non sono stati effettuati: sull'osteoporosi primaria; nelle donne caucasiche in post menopausa; non indicano la specificità e sensibilità della DEXA e della QUS.

Abbott T A, Mucha L, Manfredonia D, Schwartz E N, et al, Efficient patient identification strategies for women with osteoporosis, *Journal of Clinical Densitometry*, 1999, 2(3):223-230

Adler R.A., Funkhouser H.L., Holt C.M., Utility of heel ultrasound bone density in men, *Journal of Clinical Densitometry*, (2001) 4:3 (225-230).

Albanese CV, Cepollaro C, de Terlizzi F, Brandi ML, Passariello R. Performance of five phalangeal QUS parameters in the evaluation of gonadal-status, age and vertebral fracture risk compared with DXA. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35(4):537-44.

Alenfeld F.E., Diessel E., Brezger M., et al, Detailed analyses of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis, *Osteoporosis International*, (2000) 11:5 (400-407).

Anonymous, Precision of quantitative ultrasound: comparison of three commercial scanners., *Bone*, 2000, 27(1):139-143, ID: CN-00424074

Appetecchia M. Effects on bone mineral density by treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine in a cohort women study. *Horm Res* 2005; 64(6):293-8.

Arici M., Erturk H., Altun B., et al, Bone mineral density in haemodialysis patients: A comparative study of dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound, *Nephrology Dialysis Transplantation*, (2000) 15:11 (1847-1851).

Assantachai P. Angkamat W. Pongpim P. et al Risk factors of osteoporosis in institutionalized older Thai people. *Osteoporosis International* (2006) 17:7 (1096-1102).

Assantachai P. Sriussadaporn S. Thamlikitkul V. Body composition: Gender-specific risk factor of reduced quantitative ultrasound measures in older people. *Osteoporosis International* (2006) 17:8 (1174-1181).

Baca EA, Ulibarri VA, Scariano JK et al. Increased serum levels of N-telopeptides (NTx) of bone collagen in postmenopausal Nigerian women. *Calcif Tissue Int* 1999; 65(2):125-8.

Baron YM, Brincat M, Galea R. Increased reduction in bone density and skin thickness in postmenopausal women on long-term corticosteroid therapy. A suggested role for estrogen add back therapy. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455:429-36.

Baron YM, Brincat MP, Galea R. Increased reduction in bone density and skin thickness in postmenopausal women taking long-term corticosteroid therapy: a suggested role for estrogen add-back therapy. *Climacteric* 1999; 2(3):189-96.

Bemben DA, Langdon DB. Relationship between estrogen use and musculoskeletal function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 42(2):119-27.

Blanckaert F, Cortet B, Coquerelle P, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B. Ultrasound velocity through the phalanges in normal and osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(1):28-33.

Bolanowski M. Pluskiewicz W. Skrzek A. Beneficial effects of Tai Chi on women's skeletal status assessed by quantitative ultrasound at the hand phalanges-One-year follow-up study. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (2007) 16:5 (675-681).

Bolanowski M. Pluskiewicz W. Skrzek A. et al, Bone properties assessed by quantitative ultrasound at the hand phalanges in women exercising Tai Chi. *Human Movement* (2006) 7:2 (162-167).

Brukx LJ, Waelkens JJ, Evaluation of the usefulness of a quantitative ultrasound device in screening of bone mineral density in children., *Annals of human biology*, 2003, 30(3): 304-15 , ID: CN-00439096

Camozzi V. Carraro V. Zangari M. et al. Use of quantitative ultrasound of the hand phalanges in the identification of two different osteoporotic syndromes: Cushing's syndrome and postmenopausal osteoporosis. *Journal of Endocrinological Investigation* (2004) 27:6 (510-515).

Camozzi V. Lumachi F. Mantero F. et al. Phalangeal quantitative ultrasound technology and dual energy X-ray densitometry in patients with primary hyperparathyroidism: Influence of sex and menopausal status. *Osteoporosis International* (2003) 14:7 (602-608).

Chappard C. Roux C. Laugier P. et al. Bone status in primary hyperparathyroidism assessed by regional bone mineral density from the whole body scan and QUS imaging at calcaneus. *Joint Bone Spine* (2006) 73:1 (86-94).

Daly R.M. Bass S.L. Lifetime sport and leisure activity participation is associated with greater bone size, quality and strength in older men *Osteoporosis International* (2006) 17:8 (1258-1267).

69

Damilakis J, Papadokostakis G, Perisinakis K, Maris TG, Karantanas AH. Hip fracture discrimination by the Achilles Insight QUS imaging device. *Eur J Radiol* 2007; 63(1):59-62.

Damilakis J, Perisinakis K, Kontakis G, Vagios E, Gourtsoyiannis N. Effect of lifetime occupational physical activity on indices of bone mineral status in healthy postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(2):112-6.

Damilakis J., Papadokostakis G., Perisinakis K., et al, Discrimination of hip fractures by quantitative ultrasound of the phalanges and the calcaneus and dual X-ray absorptiometry, *European Journal of Radiology*, (2004) 50:3 (268-272).

Damilakis J., Papadokostakis G., Vrahoriti H. , et al, Ultrasound velocity through the cortex of phalanges, radius, and tibia in normal and osteoporotic postmenopausal women using a new multisite quantitative ultrasound device, *Investigative Radiology*, (2003) 38:4 (207-211).

Davutoglu V, Yilmaz M, Soydinc S et al. Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. *Am Heart J* 2004; 147(6):1113-6.

Dick I.M. Devine A. Marangou A. et al. Apolipoprotein E4 is associated with reduced calcaneal quantitative ultrasound measurements and bone mineral density in elderly women. *Bone* (2002) 31:4 (497-502).

Dos Santos RE, Aldrichi JM, Lanz JR, Ferezin PC, Marone MM. Relationship of body fat distribution by waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasonography to insulin resistance by homeostasis model assessment and lipid profile in obese and non-obese postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(5):295-

Douchi T, Ijuin M, Ijuin T, Ijuin Y. Relationship of ultrasonographic endometrial thickness and uterine size to bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48(3):219-23.

Durosier C., Hans D., Krieg M.A., et al, Defining Risk Thresholds for a 10-Year Probability of Hip Fracture Model That Combines Clinical Risk Factors and Quantitative Ultrasound: Results Using the EPISEM Cohort, *Journal of Clinical Densitometry*, (2008) 11:3 (397-403).

Ekman A., Michaelsson K., Petren-Mallmin M., et al, DXA of the hip and heel ultrasound but not densitometry of the fingers can discriminate female hip fracture patients from controls: A comparison between four different methods, *Osteoporosis International*, (2001) 12:3 (185-191).

Engelke K, Kemmler W, Lauber D, Beeskow C, Pintag R, Kalender WA. Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17(1):133-42.

Falchetti A, Sferazza C, Cepollaro C et al. Fokl polymorphism of the vitamin D receptor gene correlates with parameters of bone mass and turnover in a female population of the Italian island of Lampedusa. *Calcif Tissue Int* 2007; 80(1):15-20..

70

Frediani B, Acciai C, Falsetti P et al. Calcaneus ultrasonometry and dual-energy X-ray absorptiometry for the evaluation of vertebral fracture risk. *Calcif Tissue Int* 2006; 79(4):223-9.

Frediani B, Falsetti P, Baldi F. et al. Effects of 4-year treatment with once-weekly clodronate on prevention of corticosteroid-induced bone loss and fractures in patients with arthritis: Evaluation with dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Bone* (2003) 33:4 (575-581).

Frost M.L., Blake G.M., Fogelman I., A comparison of fracture discrimination using calcaneal quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry in women with a history of fracture at sites other than the spine and hip, *Calcified Tissue International*, (2002) 71:3 (207-211)

Frost M.L., Blake G.M., Fogelman I., Does quantitative ultrasound imaging enhance precision and discrimination?, *Osteoporosis International*, (2000) 11:5 (425-433).

Frost ML, Blake GM, Fogelman I., Does quantitative ultrasound imaging enhance precision and discrimination?, *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2000, 11 (5): 425-33, ID: CN-00298465

Gluer M.G. Minne H.W. Gluer C.-C., Prospective identification of postmenopausal osteoporotic women at high vertebral fracture risk by radiography, bone densitometry, quantitative ultrasound, and laboratory findings: Results from the PIOS study. *Journal of Clinical Densitometry* (2005) 8:4 (386-395).

Gnudi S., Ripamonti C., Quantitative ultrasound at the phalanxes discriminates osteoporotic women with vertebral but not with hip fracture, *Ultrasound in Medicine and Biology*, (2004) 30:3 (357-361).

Goemaere S. Zmierzczak H. Van Pottelbergh I. et al. Ability of peripheral bone assessments to predict areal bone mineral density at hip in community-dwelling elderly men. *Journal of Clinical Densitometry* (2002) 5:3 (219-228).

Gómez Acotto C, Schott AM, Hans D, et al, Hyperthyroidism influences ultrasound bone measurement on the Os calcis., *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 1998, 8(5): 455-9, ID: CN-00157878

Gonnelli S. Cepollaro C. Gennari L. et al.. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporosis International* (2005) 16:8 (963-968).

Greenfield D.M., Eastell R., Risk factors for ankle fracture, *Osteoporosis International*, (2001) 12:2 (97-103).

Gudmundsdottir S.L., Indridason O.S., Franzson L., et al, Age-related decline in bone mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound in a population-based sample of both sexes: Identification of useful ultrasound thresholds for osteoporosis screening, *Journal of Clinical Densitometry*, (2005) 8:1 (80-86).

Guglielmi G. De Terlizzi F. Aucella F. et al Quantitative ultrasound technique at the phalanges in discriminating between uremic and osteoporotic patients. *European Journal of Radiology* (2006) 60:1 (108-114).

Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, et al, The effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures: an international collaborative review, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 1998, 14(2):237-254

Hayman S.R., Drake W.M., Kendler D.L., et al, North American male reference population for speed of sound in bone at multiple skeletal sites, *Journal of Clinical Densitometry*, (2002) 5:1 (63-71).

Hien V.T.T. Khan N.C. Lam N.T. et al. Determining the prevalence of osteoporosis and related factors using quantitative ultrasound in Vietnamese adult women. *American Journal of Epidemiology* (2005) 161:9 (824-830).

Ikeda Y., Iki M., Morita A., Age-specific values and cutoff levels for the identification of osteoporosis in quantitative ultrasound measurements at the calcaneus with SAHARA in healthy Japanese women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study, *Calcified Tissue International* (2002) 71:1 (1-9).

Imashuku Y. Takada M. Murata K. Comparisons of bone mass measurements on various skeletal sites including quantitative ultrasonography of the calcaneus for assessing age-related losses, their correlations, and diagnostic agreement using the Japanese and WHO criteria for osteoporosis *Radiation Medicine - Medical Imaging and Radiation Oncology* (2007) 25:4 (148-154).

Ingle B.M. Machado A.B.C. Pereda C.A. et al Monitoring alendronate and estradiol therapy with quantitative ultrasound and bone mineral density. *Journal of Clinical Densitometry* (2005) 8:3 (278-286).

Ingle B.M., Thomas W.E.G., Eastell R., Differential effects of primary hyperparathyroidism on ultrasound properties of bone, *Osteoporosis International* (2002) 13:7 (572-578).

Jansen T.L.Th.A. Aarts M.H.M. Zanen S. et al. Risk assessment for osteoporosis by quantitative ultrasound of the heel in ankylosing spondylitis. *Clinical and Experimental Rheumatology* (2003) 21:5 (599-604).

Jorgensen HL, Kusk P, Madsen B, Fenger M, Lauritzen JB. Serum osteoprotegerin (OPG) and the A163G polymorphism in the OPG promoter region are related to peripheral measures of bone mass and fracture odds ratios. *J Bone Miner Metab* 2004; 22(2):132-8.

Kang C, Speller R. Comparison of ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry measurements in the calcaneus. *Br J Radiol* 1998; 71(848):861-7

Karavitaki N, Ioannidis G, Giannakopoulos F, Mavrokefalos P, Thalassinou N. Evaluation of bone mineral density of the peripheral skeleton in pre- and postmenopausal women with newly diagnosed endogenous Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(2):264-70.

Kelley G A, Kelley K S, Tran Z V , Exercise and bone mineral density in men: a meta-analysis, *Journal of Applied Physiology*, 2000, 88(5):1730-1736

Kemmler W, Engelke K, Weineck J, Hensen J, Kalender WA. The Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study: a controlled exercise trial in early postmenopausal women with low bone density-first-year results. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(5):673-82.

Knapp KM, Blake GM, Fogelman I, Doyle DV, Spector TD. Multisite quantitative ultrasound: Colles' fracture discrimination in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13(6):474-9.

Knapp KM, Blake GM, Spector TD, Fogelman I. Multisite quantitative ultrasound: precision, age- and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2001; 12(6):456-64.

Ladinsky GA, Vasilic B, Popescu AM et al. Trabecular structure quantified with the MRI-based virtual bone biopsy in postmenopausal women contributes to vertebral deformity burden independent of areal vertebral BMD. *J Bone Miner Res* 2008; 23(1):64-74.

Langton C M, Langton D K, Beardsworth S A , Comparison of accuracy and cost effectiveness of clinical criteria and BUA for referral for BMD assessment by DXA in osteoporotic and osteopenic perimenopausal subjects, *Technology and Health Care*, 1999, 7(5):319-330

Law P.P.W, Calcaneal quantitative ultrasound measurements: A cross sectional study among elderly Chinese in a care and attention home complex and in the community, *Hong Kong Physiotherapy Journal*, (2002) 20:- (2-5).

Lopez-Rodriguez F. Mezquita-Raya P. De Dios Luna J. et al. Performance of quantitative ultrasound in the discrimination of prevalent osteoporotic fractures in a bone metabolic unit *Bone* (2003) 32:5 (571-578).

Manassiev NA, Godsland IF, Crook D, Proudler AJ, Whitehead MI, Stevenson JC. Effect of postmenopausal oestradiol and dydrogesterone therapy on lipoproteins and insulin sensitivity, secretion and elimination in hysterectomised women. *Maturitas* 2002; 42(3):233-42.

Marin F, Lopez-Bastida J, Diez-Perez A, Sacristan JA. Bone mineral density referral for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(3):277-83.

Martin JC, Campbell MK, Reid DM. A comparison of radial peripheral quantitative computed tomography, calcaneal ultrasound, and axial dual energy X-ray absorptiometry measurements in women aged 45-55 yr. *J Clin Densitom* 1999; 2(3):265-73.

Meszaros S, Ferencz V, Csupor E et al. Comparison of the femoral neck bone density, quantitative ultrasound and bone density of the heel between dominant and non-dominant side. *Eur J Radiol* 2006; 60(2):293-8.

Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17(12):2222-30.

Montagnani A., Gonnelli S., Cepollaro C., et al, Usefulness of bone quantitative ultrasound in management of osteoporosis in men, *Journal of Clinical Densitometry*, (2001) 4:3 (231-237).

Moschinos G, Yannis M, Skeletal site-depent response of bone mineral density and quantitative ultrasound parameters following a 12-month dietary intervention using dairy products fortified with calcium and vitamin D: the Postmenopausal Health Study, *British Journal of Nutrition* 2006; 96, 1140-1148

Naganathan V., Zochling J., March L., et al, Peak bone mass is increased in the hip in daughters of women with Osteoarthritis, *Bone*, (2002) 30:1 (287-292).

Nagata-Kobayashi S, Shimbo T, Fukui T , Cost-effectiveness analysis of screening for osteoporosis in postmenopausal Japanese women , *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2002, 20(6):350-357

Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould M K, et al, Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis, *Annals of Internal Medicine*, 2006, 144(11): 832-841

Nelson H D, Morris C D, Kraemer D F, Osteoporosis in postmenopausal women: identification and monitoring, Agency for Healthcare Research and Quality, 2002, p 320, ISB: 1587630583

Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A., Bone mineral density-independent association of quantitative ultrasound measurements and fracture risk in women, *Osteoporosis International*, (2004) 15:12 (942-947).

Njeh C.F., Hans D., Li J., et al, Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: Precision and hip fracture discrimination, *Osteoporosis International*, (2000) 11:12 (1051-1062).

Nordstrom A. Gerdhem P. Brandstrom H.et al. Interleukin-6 promoter polymorphism is associated with bone quality assessed by calcaneus ultrasound and previous fractures in a cohort of 75-year-old women. *Osteoporosis International* (2004) 15:10 (820-826).

Omodei U., Benussi C., Ramazzotto F., et al, Risk Identification of Osteoporosis in Postmenopausal Women by a Simple Algorithm Based on Ultrasound Densitometry and Body Mass Index, *Journal of Clinical Densitometry*, (2008) 11:3 (412-416).

Pafumi C., Chiarenza M., Zizza G., et al, Role of DEXA and ultrasonometry in the evaluation of osteoporotic risk in postmenopausal women, *Maturitas*, (2002) 42:2 (113-117).

Panichkul S, Panichkul P, Sritara C, Tamdee D, Cost-effectiveness analysis of various screening methods for osteoporosis in perimenopausal Thai women, *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2006, 62(2):89-96

Panichkul S. Sripramote M. Sriussawaamorn N. Diagnostic performance of quantitative ultrasound calcaneus measurement in case finding for osteoporosis in Thai postmenopausal women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* (2004) 30:6 (418-426).

Pennisi P. Signorelli S.S. Riccobene S. et al Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels. *Osteoporosis International* (2004) 15:5 (389-395).

Pereda C.A., Hannon R.A., Naylor K.E., The impact of subcutaneous oestradiol implants on biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women. *BJOG* (2002) 109:7 (812-820).

Pinheiro M.M. Castro C.M. Szejnfeld V.L. et al, Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: A 5-year population-based study of Brazilian elderly women. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* (2006) 61:2 (196-203).

Pinheiro M.M., Castro C.H.M., Frisoli Jr. A., et al, Discriminatory Ability of Quantitative Ultrasound Measurements is Similar to Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in a Brazilian Women Population with Osteoporotic Fracture, *Calcified Tissue International*, (2003) 73:6 (555-564).

Pluskiewicz W., Tarnawska B., Drozdowska B., Mandibular bone mineral density measured using dual-energy X-ray absorptiometry: Relationship to hip bone mineral density and quantitative ultrasound at calcaneus and hand phalanges, *British Journal of Radiology* (2000) 73:867 (288-292).

Pongchaiyakul C. Panichkul S. A nomogram for predicting osteoporosis risk based on age, weight and quantitative ultrasound measurement. *Osteoporosis International* (2007) 18:4 (525-531).

Pongchaiyakul C. Panichkul S. Songpatanasilp T. Combined clinical risk indices with quantitative ultrasound calcaneus measurement for identifying osteoporosis in Thai postmenopausal women. *Journal of the Medical Association of Thailand* (2007) 90:10 (2016-2023).

Saadi H.F. Reed R.L. Carter A.O. et al. Correlation of quantitative ultrasound parameters of the calcaneus with bone density of the spine and hip in women with prevalent hypovitaminosis D. *Journal of Clinical Densitometry* (2004) 7:3 (313-318).

Saleh MM, Jorgensen HL, Lauritzen JB. Odds ratios for hip- and lower forearm fracture using peripheral bone densitometry; a case-control study of postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22(1):58-63.

Schneider J, Bundschuh B, Spath C et al. Discrimination of patients with and without vertebral fractures as measured by ultrasound and DXA osteodensitometry. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(3):246-54.

Segal E, Dvorkin L, Lavy A et al. Bone density in axial and appendicular skeleton in patients with lactose intolerance: influence of calcium intake and vitamin D status. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(3):201-7.

Sennels H.P. Sand J.C. Madsen B. et al. Association between polymorphisms of apolipoprotein E, bone mineral density of the lower forearm, quantitative ultrasound of the calcaneus and osteoporotic fractures in postmenopausal women with hip or lower forearm fracture. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* (2003) 63:4 (247-258).

Sim M F, Stone M, Johansen A, Evans W, Cost effectiveness analysis of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective pre-screen in a group of women with low trauma Colles' fractures (Structured abstract), *Technology and Health Care*, 2000, 8(5): 277-284

Sosa M, Saavedra P, Jodar E et al. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese postmenopausal women with type 2 diabetes. The GIUMO Study. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21(1):27-32.

Sosa M., Saavedra P., Del Pino-Montes J., et al. Postmenopausal women with Colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured by quantitative ultrasound and densitometry. *Journal of Clinical Densitometry* (2005) 8:4 (430-435).

Speden D.J., Calin A.I., Ring F.J., et al, Bone mineral density, calcaneal ultrasound, and bone turnover markers in women with ankylosing spondylitis, *Journal of Rheumatology*, (2002) 29:3 (516-521).

Steinschneider M, Hagag P, Rapoport MJ, Weiss M. Discordant effect of body mass index on bone mineral density and speed of sound. *BMC Musculoskelet Disord* 2003; 4:15.

Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study. *J Bone Miner Res* 2006; 21(3):413-8.

Su R.-K. Liu X.- Deng Y.-H.M. Evaluation of the variables changes in quantitative ultrasound measurement on osteoporosis-related fracture. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* (2005) 9:15 (246-247).

Sumino H, Ichikawa S, Kasama S et al. Relationship between brachial arterial endothelial function and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Circ J* 2007; 71(10):1555-9.

Sumino H, Ichikawa S, Kasama S et al. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2008; 31(6):1191-7.

Takaishi Y. Okamoto Y. Ikeo T. et al. Correlations between periodontitis and loss of mandibular bone in relation to systemic bone changes in postmenopausal Japanese women. *Osteoporosis International* (2005) 16:12 (1875-1882).

Tao B. Liu J.-M. Zhao H.-Y. et al Differences between measurements of bone mineral densities by quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in type 2 diabetic postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2008) 93:5 (1670-1675).

Tauchmanova A. Nuzzo V. Del Puente L. et al Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas* (2004) 48:3 (299-306).

Teixeira PJ, Rocha P, Carnero E, Sardinha LB. Relationship between absorptiometry and ultrasound measurements of abdominal subcutaneous fat tissue in postmenopausal women. *Acta Diabetol* 2003; 40 Suppl 1:S76-8.

Toussiro E., Michel F., Wendling D., Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis, *Rheumatology* (2001) 40:8 (882-888).

Tremollieres FA, Bauvin E, Cigagna F et al. Association of cardiovascular risk factors with intima-media thickness of the carotid arteries in early postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11(3):323-30.

Tsuritani I, Brooke-Wavell KS, Mastana SS, Jones PR, Hardman AE, Yamada Y. Does vitamin D receptor polymorphism influence the response of bone to brisk walking in postmenopausal women? *Horm Res* 1998; 50(6):315-9.

Tuzun S. Tangurek S. Devranoglu G. et al. Preoperative Evaluation of Bone Mass Using Dual X-Ray Absorptiometry and Quantitative Ultrasound in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism European Surgery - *Acta Chirurgica Austriaca* (2003) 35:4 (207-210).

Winzenberg Tania M, Shaw Kelly A, Fryer Jayne, Jones Graeme, Calcium supplementation for improving bone mineral density in children, Calcium supplementation for improving bone mineral density in children, *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2006 Issue 2, John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD005119.pub2, 2006, 2, John Wiley & Sons, Ltd

Appendice 5

Tabella delle evidenze

Id. studio (designo)	Obiettivo	Popolazione	Procedura	Comparatore	Outcome	Qualità (QUADAS items)	Note
Clowes 2006 (cohort, UK)	Definire il 95% della possibilità di individuare l'osteoporosi con dispositivi medici (solo dati estratti dalla procedura con QUSrispetto alla procedura con DEXA – all'anca)	Popolazioni -500 donne in postmenopausa con età compresa tra 55-80 (100 per 5 anni; sono comprese 279 casi di frattura) -100 donne in premenopausal con età compresa tra 20-40 (popolazione giovane)	DEXA lombare, colonna vertebrale (L1-L4) e prox femorale: Acclaim QDR 4500 (Hologic USA),	QUS calcagno: Achille + (GE Lunar, USA) e UBIS 5000 (Diagnostica MedicalSystems, Francia) e DTUOne (Osteometer Meditech, Stati Uniti d'America) e QUS 2 (Quidel Metra, Stati Uniti d'America). QUS raggio, metatarso, 3a falange: Omnisense (Luce del sole, Israele) QUS falangi prossimali: DBM Sonic BP (Igea, Italia) QCT periferica avambraccio distale XCT 2000 (Stratec, Pforzheim, Germania): DTX 200 avambraccio distale (Osteometer Meditech, Biancospino, Calif, Stati Uniti d'America)	T scores and correlation are reported for the population cohort not broken down by fracture status. However, Table 3 and 4 report by device and site of measurement a high sensibility and low specificity Il Tscore e la correlazione sono riportati per la popolazione di coorte non suddivisi per stato della frattura. Tuttavia, la tabella 3 e 4, riporta per il dispositivo e il luogo di misurazione una alta sensibilità e una bassa specificità	Su 12 punti applicabili: 8 Sì; 2 non chiari; 2 parziali Nel complesso lo studio è buono	C'è molta differenza di prestazione tra i dispositivi medici e le diverse popolazioni, perciò, gli autori propongono di utilizzare due soglie, con il 95% di specificità e sensibilità, per identificare le persone che hanno bisogno o non hanno bisogno di trattamento o di ulteriori indagini diagnostiche
Dane 2008 (cohort, Turkey)	Valutare la correlazione tra DEXA e QUS e calcolare il potere predittivo della QUS	175 donne in premenopausa e 202 donne in postmenopausa (età compresa tra 29-73)	DEXA femorale e della colonna vertebrale L2-L4: Hologic QDR 4500.	QUS calcagno Lunar Achilles Express parametri: BUA, SOS e indice di rigidità (SI)	Espressi in BUA, SOS e SI per la QUS e trasformati in T score. Tutti i risultati sono stati riportati separatamente per le donne in post e (compresi PPV e NPV)	Su 14 elementi applicabili: 3 Sì; 2 NO; 1 Parziale; 8 non chiari	Gli autori concludono che la bassa sensibilità e specificità della QUS non la pongono come alternativa alla DEXA. I risultati dello studio, anche se mal segnalati, sono coerenti con le altre prove di scarsa sensibilità e specificità della QUS rispetto alla DEXA in letteratura.

Id. studio (designo)	Obiettivo	Popolazione	Procedura	Comparatore	Outcome	Qualità (QUADAS items)	Note
Frost 2001 (cohort, UK)	Confronta le prestazioni di DEXA vs QUS e correla i fattori di rischio per i test delle prestazioni	1115 donne in pre e post menopausa, con e senza fattori di rischio. Dati estratti solo per 146 donne non trattate senza fattori di rischio con età compresa tra 59,9 (8,4), il BMI di 25 (3,5)	DEXA lombare spinale (L1 – L4) e anca (collo del femore e totale) BMD. QDR4500 (Hologic, USA)	QUS (Calcagno con stima di variazione della BMD) parametri: BUA e SOS QUS Hologic Sahara e DTUone (Osteometer MediTech, USA)	Z e T scores (valore di misurazione standardizzati per l'età della popolazione). Regressione multipla per Z, T e fattori di rischio.	Su 13 punti applicabili: 9 Si; 2 non chiari; 2 parziali Nel complesso lo studio è buono	Gli autori concludono che la QUS è sensibile, ma fornisce 0,5 T scores inferiori a DEXA. Questo implica una minore specificità, se utilizzato con gli attuali criteri OMS. Con la revisione dei criteri OMS le prestazioni della QUS migliorano. Gli autori esprimono l'opinione che le soglie dell'OMS debbano essere cambiate anche se ciò deve avvenire con una certa cautela.
Gemalmaz 2007 (cohort, Turkey)	Confronto delle prestazioni della QUS vs DEXA	116 donne in postmenopausa di età non superiore a 57,3 anni. Il 19%, ha una storia di fratture (dati non riportati separatamente).	DEXA femorale, collo L1-L4: QDR-4500 (Hologic, USA)	QUS tallone: Achilles Express (Lunar, USA). Non sono disponibili i dati sui parametri della QUS	BMD e T score per la DEXA. SI e derivati del T score per la QUS (come da linea guida WHO)	Su 12 elementi applicabili: 9 Si; 2 NO; 1 non chiaro	Gli autori concludono che la QUS può essere utilizzata per popolazione stratificata in gruppi di rischio (la DEXA utilizzata per quelli con T-score >2,2). Questa conclusione dovrebbe essere oggetto di valutazione economica
Larijani B. et al (Tehran, Iran, 2005) Cross sectional study	Ottenere il corretto valore di cutoff QUS tallone per individuare le categorie di BMD come determinate dalla DEXA nelle donne in postmenopausa	420 donne sane in postmenopausa. Fascia d'età 45-80 anni	DEXA con strumento Lunar (Lunar corporation) della colonna vertebrale (L2-L4) e del femore sinistro	QUS of the left calcaneus (Achilles: Lunar corporation) expressed as BUA, SOS and SI. No preference for left or right	Prevalenza di osteoporosi e di osteopenia secondo DXA; specificità e sensibilità e PPV% e NPV% della QUS con DXA rispetto a ciascuna Regione.	Out of relevant items 1 No, 4 unclear. Study. Fair reported study.	Gli autori concludono vi è incertezza sui valori di BMD testati con la QUS derivanti dal numero elevato di falsi positivi che la tecnologia identifica.

Id. studio (designo)	Obiettivo	Popolazione	Procedura	Comparatore	Outcome	Qualità (QUADAS items)	Note
MacLaughlin 2005 (cohort, USA)	Confronto delle prestazioni della QUS vs DEXA	Principalmente donne in postmenopausa di età non superiore a 97	DEXA con T score <-1 e L1-4, (femore e avambraccio sinistro e destro)	QUS tallone: Achilles Express (Lunar, USA). Stiffness index (SI)	SI-derivato da T score per QUS	Su 12 elementi applicabili: 7 Si; 4 NO; 1 parziale	Dallo studio di screening emerge che la QUS può essere utile per individuare i casi di rischio. Tale utilizzo va considerato con cautela visto il numero limitato dei casi in oggetto.
Scott 2004 (cohort, EPIDOS study, France)	Calcola il valore predittivo della DEXA vs la Qus nelle donne anziane	7598 donne di età > 75. 5978 solo QUS (230 donne con frattura e 3,5 anni di follow-up)	DEXA femorale: DPX Plus (GE Lunar, USA)	QUS al calcagno: Achilles system (GE-Lunar, USA). Misura in SOS e BUA	Misurazione per età stratificata con curve ROC e con regressione multipla da rischio di frattura	Su 14 elementi applicabili: 9 Si; 2 NO; 2 non chiari; 1 parziale	Gli autori concludono che la sensibilità e la specificità della BMD diminuiscono con l'età, (risulta il migliore indicatore di fratture fino a 80 anni). Lo studio si focalizza solo sulla previsione delle fratture

Key: BMD = bone mineral density; SOS = speed of sound; BUA = broadband US attenuation; AUC = area under the curve; op = osteoporosis; prem = premenopausal women; postm = postmenopausal women; SI = stiffness index; pt = patient;

Appendice 6

QUADAS degli studi inclusi

Clowes JA, Peel NF, Eastell R. Device-specific thresholds to diagnose osteoporosis at the proximal femur: an approach to interpreting peripheral bone measurements in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1293-302.

Item		SI	NO	Non chiara
1.	Le caratteristiche della popolazione dei partecipanti rappresentano quelle dei soggetti che nella pratica saranno soggetti al test?			Parziale
2.	I criteri di selezione sono descritti chiaramente?	X		
3.	Lo standard di riferimento è adatto a classificare correttamente la condizione di interesse?	X		
4.	L'intervallo temporale tra lo standard di riferimento e il test indice è abbastanza breve per essere ragionevolmente sicuri che la condizione di interesse non subisca variazioni tra i due test?	X		
5.	L'intero campione o una selezione casuale del campione sono state sottoposte a verifica attraverso uno standard di riferimento della diagnosi?			Parziale
6.	I partecipanti sono stati sottoposti allo stesso standard di riferimento indifferentemente dall'esito del test indice?	X		
7.	Lo standard di riferimento era indipendente dal test indice (cioè, il test indice è parte dello standard di riferimento)?	X		
8.	L'esecuzione del test indice è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?	X		
9.	L'esecuzione dello standard di riferimento è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?	X		
10.	I risultati del test indice sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati dello standard di riferimento?			X
11.	I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati del test indice?			X
12.	I dati clinici utilizzati durante lo studio sono disponibili normalmente nella pratica clinica quotidiana?	X		
13.	Sono riportati risultati del test intermedi/non interpretabili?			NA
14.	Sono stati spiegati i ritiri dallo studio?			NA

Dane, C., Dane, B., Cetin, A. and Erginbas, M.(2008) 'The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual-energy X-ray absorptiometry in pre- and postmenopausal women',Climacteric,11:4,296 - 303.

82

Item		SI	No	Non chiara
1.	Le caratteristiche della popolazione dei partecipanti rappresentano quelle dei soggetti che nella pratica saranno soggetti al test?			X
2.	I criteri di selezione sono descritti chiaramente?			X
3.	Lo standard di riferimento è adatto a classificare correttamente la condizione di interesse?			Parziale
4.	L'intervallo temporale tra lo standard di riferimento e il test indice è abbastanza breve per essere ragionevolmente sicuri che la condizione di interesse non subisca variazioni tra i due test?			X
5.	L'intero campione o una selezione casuale del campione sono state sottoposte a verifica attraverso uno standard di riferimento della diagnosi?	X		
6.	I partecipanti sono stati sottoposti allo stesso standard di riferimento indifferentemente dall'esito del test indice?	X		
7.	Lo standard di riferimento era indipendente dal test indice (cioè, il test indice è parte dello standard di riferimento)?		X	
8.	L'esecuzione del test indice è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?			X
9.	L'esecuzione dello standard di riferimento è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?			X
10.	I risultati del test indice sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati dello standard di riferimento?			X
11.	I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati del test indice?			X
12.	I dati clinici utilizzati durante lo studio sono disponibili normalmente nella pratica clinica quotidiana?			X
13.	Sono riportati risultati del test intermedi/non interpretabili?	X		
14.	Sono stati spiegati i ritiri dallo studio?		X	

Frost, M. L., Blake, G. M., Fogelman, I. Quantitative Ultrasound and Bone Mineral Density Are Equally Strongly Associated with Risk Factors for Osteoporosis Journal of bone and mineral research Volume 16, Number 2, 2001 p.406-416.

Item		SI	No	Non chiara
1.	Le caratteristiche della popolazione dei partecipanti rappresentano quelle dei soggetti che nella pratica saranno soggetti al test?	X		
2.	I criteri di selezione sono descritti chiaramente?	X		
3.	Lo standard di riferimento è adatto a classificare correttamente la condizione di interesse?	X		
4.	L'intervallo temporale tra lo standard di riferimento e il test indice è abbastanza breve per essere ragionevolmente sicuri che la condizione di interesse non subisca variazioni tra i due test?	X		
5.	L'intero campione o una selezione casuale del campione sono state sottoposte a verifica attraverso uno standard di riferimento della diagnosi?			Parziale
6.	I partecipanti sono stati sottoposti allo stesso standard di riferimento indifferentemente dall'esito del test indice?			Parziale
7.	Lo standard di riferimento era indipendente dal test indice (cioè, il test indice è parte dello standard di riferimento)?	X		
8.	L'esecuzione del test indice è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?	X		
9.	L'esecuzione dello standard di riferimento è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?	X		
10.	I risultati del test indice sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati dello standard di riferimento?			X
11.	I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati del test indice?			X
12.	I dati clinici utilizzati durante lo studio sono disponibili normalmente nella pratica clinica quotidiana?	X		
13.	Sono riportati risultati del test intermedi/non interpretabili?	X		
14.	Sono stati spiegati i ritiri dallo studio?			NA

item		SI	No	Non chiara
1.	Le caratteristiche della popolazione dei partecipanti rappresentano quelle dei soggetti che nella pratica saranno soggetti al test?	X		
2.	I criteri di selezione sono descritti chiaramente?	X		
3.	Lo standard di riferimento è adatto a classificare correttamente la condizione di interesse?	X		
4.	L'intervallo temporale tra lo standard di riferimento e il test indice è abbastanza breve per essere ragionevolmente sicuri che la condizione di interesse non subisca variazioni tra i due test?			X
5.	L'intero campione o una selezione casuale del campione sono state sottoposte a verifica attraverso uno standard di riferimento della diagnosi?	X		
6.	I partecipanti sono stati sottoposti allo stesso standard di riferimento indifferentemente dall'esito del test indice?	X		
7.	Lo standard di riferimento era indipendente dal test indice (cioè, il test indice è parte dello standard di riferimento)?	X		
8.	L'esecuzione del test indice è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?	X		
9.	L'esecuzione dello standard di riferimento è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?	X		
10.	I risultati del test indice sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati dello standard di riferimento?			X
11.	I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati del test indice?			X
12.	I dati clinici utilizzati durante lo studio sono disponibili normalmente nella pratica clinica quotidiana?	X		
13.	Sono riportati risultati del test intermedi/non interpretabili?			NA
14.	Sono stati spiegati i ritiri dallo studio?			NA

Larijani B., M. Dabbaghmanesh H., Aghakhani S., et al. Correlation of Quantitative Heel Ultrasonography with central dual-energy X-ray Absorptiometric bone mineral density in postmenopausal women. *Ultrasound Med* 2005 24:941-946

Item		SI	No	Non chiara
1.	Le caratteristiche della popolazione dei partecipanti rappresentano quelle dei soggetti che nella pratica saranno soggetti al test?	X		
2.	I criteri di selezione sono descritti chiaramente?	X		
3.	Lo standard di riferimento è adatto a classificare correttamente la condizione di interesse?	X		
4.	L'intervallo temporale tra lo standard di riferimento e il test indice è abbastanza breve per essere ragionevolmente sicuri che la condizione di interesse non subisca variazioni tra i due test?	X		
5.	L'intero campione o una selezione casuale del campione sono state sottoposte a verifica attraverso uno standard di riferimento della diagnosi?	X		
6.	I partecipanti sono stati sottoposti allo stesso standard di riferimento indifferentemente dall'esito del test indice?	X		
7.	Lo standard di riferimento era indipendente dal test indice (cioè, il test indice è parte dello standard di riferimento)?			X
8.	L'esecuzione del test indice è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?	X		
9.	L'esecuzione dello standard di riferimento è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?	X		
10.	I risultati del test indice sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati dello standard di riferimento?	X		
11.	I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati del test indice?			X
12.	I dati clinici utilizzati durante lo studio sono disponibili normalmente nella pratica clinica quotidiana?			X
13.	Sono riportati risultati del test intermedi/non interpretabili?			X
14.	Sono stati spiegati i ritiri dallo studio?		X	

MacLaughlin E.J., MacLaughlin A.A., Snella K.A., et al. Osteoporosis Screening and Education in Community Pharmacies using a team approach. *Pharmacotherapy* 2005; 25(3):379-386

Item		SI	No	Non chiara
1.	Le caratteristiche della popolazione dei partecipanti rappresentano quelle dei soggetti che nella pratica saranno soggetti al test?	X		
2.	I criteri di selezione sono descritti chiaramente?	X		
3.	Lo standard di riferimento è adatto a classificare correttamente la condizione di interesse?	X		
4.	L'intervallo temporale tra lo standard di riferimento e il test indice è abbastanza breve per essere ragionevolmente sicuri che la condizione di interesse non subisca variazioni tra i due test?	X		
5.	L'intero campione o una selezione casuale del campione sono state sottoposte a verifica attraverso uno standard di riferimento della diagnosi?			Parziale
6.	I partecipanti sono stati sottoposti allo stesso standard di riferimento indifferentemente dall'esito del test indice?	X		
7.	Lo standard di riferimento era indipendente dal test indice (cioè, il test indice è parte dello standard di riferimento)?	X		
8.	L'esecuzione del test indice è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?		X	
9.	L'esecuzione dello standard di riferimento è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?		X	
10.	I risultati del test indice sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati dello standard di riferimento?		X	
11.	I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati del test indice?		X	
12.	I dati clinici utilizzati durante lo studio sono disponibili normalmente nella pratica clinica quotidiana?	X		
13.	Sono riportati risultati del test intermedi/non interpretabili?			
14.	Sono stati spiegati i ritiri dallo studio?	X		

86

Schott A.M., Kassari Koupai AE B., Hans D., et al. Should age influence the choice of quantitative bone assessment technique in elderly women? The EPIDOS study. *Osteoporos Int* (2004) 15: 196-203

Item		SI	No	Non chiara
1.	Le caratteristiche della popolazione dei partecipanti rappresentano quelle dei soggetti che nella pratica saranno soggetti al test?	X		
2.	I criteri di selezione sono descritti chiaramente?	X		
3.	Lo standard di riferimento è adatto a classificare correttamente la condizione di interesse?	X		
4.	L'intervallo temporale tra lo standard di riferimento e il test indice è abbastanza breve per essere ragionevolmente sicuri che la condizione di interesse non subisca variazioni tra i due test?	X		
5.	L'intero campione o una selezione casuale del campione sono state sottoposte a verifica attraverso uno standard di riferimento della diagnosi?		X	
6.	I partecipanti sono stati sottoposti allo stesso standard di riferimento indifferentemente dall'esito del test indice?	X		
7.	Lo standard di riferimento era indipendente dal test indice (cioè, il test indice è parte dello standard di riferimento)?	X		
8.	L'esecuzione del test indice è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?	X		
9.	L'esecuzione dello standard di riferimento è stata descritta con sufficiente dettaglio da permetterne la ripetizione?	X		
10.	I risultati del test indice sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati dello standard di riferimento?			X
11.	I risultati dello standard di riferimento sono stati interpretati senza essere a conoscenza dei risultati del test indice?			X
12.	I dati clinici utilizzati durante lo studio sono disponibili normalmente nella pratica clinica quotidiana?	X		
13.	Sono riportati risultati del test intermedi/non interpretabili?	X		
14.	Sono stati spiegati i ritiri dallo studio?			Parziale

Appendice 7 Questionario

Il presente questionario è stato utilizzato, per la raccolta dei dati di contesto, nei centri che effettuano procedure con DEXA e QUS. Per quelli che effettuano una solo delle due procedure (DEXA o QUS) è stato inviata solo la parte riguardante la procedura utilizzata dal centro.



Etichetta con indirizzo referente

QUESTIONARIO

Dual energy X-ray (DEXA) e Quantitative Ultrasound (QUS)

Centro specializzato per la diagnosi e/o cura dell'osteoporosi	_____		
Indirizzo	_____		
Responsabile di centro (compilatore)			
Cognome e nome _____	Telefono	_____	
	E-mail	_____	
Qualifica	_____		
Specializzazione	_____		

Informazioni relative all'esame con Dual energy X-ray (DEXA)

Caratteristiche volumi di attività

1. Indicare il numero totale annuo di esami DEXA eseguiti nell'ANNO 2008	N°.....
---	---------

2. Indicare il numero di pazienti che hanno effettuato l'esame DEXA nell'ANNO 2008	N°.....
---	---------

3. Specificare il numero di DEXA effettuate per regime di ricovero	N°
- Ricovero Ordinario	
- Day Hospital	
- Ambulatoriale/esterno	

4. Indicare il numero di esami DEXA effettuati per sospetta:	N°
- Osteoporosi primaria	
- Osteoporosi secondaria	
- Altro	

90

5. Indicare il numero di esami eseguiti per ogni categoria delle seguenti:	N°
- DEXA lombare e femorale	
- DEXA avambraccio e polso	
- DEXA total body	
- DEXA morfometria vertebrale	

6. Indicare il numero di pazienti corrispondenti ad ogni fascia d'età	N°
>30-40	
>40-50	
>50-60	
>60-70	
>70-80	
>80	

Caratteristiche relative alle donne in post menopausa afferenti al Centro

7. Indicare il numero di donne che hanno effettuato un esame DEXA nell'ANNO 2008	N°.....
---	---------

8. Indicare il numero di donne in POSTMENOPAUSA che hanno effettuato un esame DEXA nell'ANNO 2008	N°.....
--	---------

9. Indicare l'esame più recente (ultimo esame) effettuato nel sottogruppo di donne in POSTMENOPAUSA prima della DEXA:	N°
- QUS (calcagno falange)	
- QCT	
- RX (rachide dorso-lombare)	
- Altro	

10. Indicare la motivazione che ha portato all'esame DEXA nel sottogruppo di donne in POSTMENOPAUSA:	N°
- Frattura	
- Dolori ossei	
- Prevenzione	
- Malattie che inducono osteoporosi	

11. Patologie diagnosticate dalla DEXA nel sottogruppo di donne in POSTMENOPAUSA:	N°
- Osteopenia	
- Osteoporosi	
- Frattura (Morfometria vertebrale MXA)	

Caratteristiche relative alla esecuzione di un esame DEXA standard

12. Indicare il numero di operatori sanitari e il tempo medio dedicato da ciascuno, nelle seguenti fasi di un esame DEXA standard:			
	Colloquio con il paziente	Esecuzione esame DEXA	N° Operatori
<u>Medico</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti)*			N°.....
<u>Tecnico Radiologo</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti) *			N°.....
<u>Specializzando (laddove presenti)</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti) *			N°.....
<u>Infermiere (professionale/specializzato)</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti) *			N°.....
<u>Altro personale sanitario:</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti) *			N°.....

*indicare il tempo dedicato da una singola unità di personale, anche laddove siano impiegate più unità.

13. Indicare l'impiego medio del personale amministrativo per un esame DEXA standard:			
	Prenotazione e pagamento ticket	Refertazione	N° Operatori
<u>Amministrativo</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti)*			N°.....

*indicare il tempo dedicato da una singola unità di personale, anche là dove siano impiegate più unità.

14. Indicare i materiali di consumo impiegati annualmente per gli esami DEXA:				
	Quantità <u>ANNUA</u> (specificare unità di misura ad es. unità)	Costo ANNUO		
- Rotoli carta (lenzuolini) (indicare il metraggio del singolo rotolo)			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
- Flaconi di disinfettanti utilizzati per la strumentazione di rilevazione (indicare il contenuto in litri del singolo flacone)			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
- Guanti (indicare il numero di guanti contenuti in una confezione)			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
Altro (specificare):				
-----			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
-----			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA

93

15. Indicare la cancelleria utilizzata:				
	Quantità <u>ANNUA</u> (specificare unità di misura ad es. unità)	Costo ANNUO		
Toner			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
Cartucce per stampanti			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
Risma carta A4			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
Carta fotografica			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
Altro (specificare):				
-----			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
-----			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA

16. Indicare le attrezzature DEXA utilizzate (inserire i costi con IVA*):					
Attrezzatura e modello	N° unità	Anno di acquisto	Costo unitario d'acquisto*	Costo manutenzione (solo se non compresa nel costo d'acquisto)	Anni di ammortamento
<input type="checkbox"/> HOLOGIC <input type="checkbox"/> LUNAR <input type="checkbox"/> NORLAND <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____ Modello1: _____					
<input type="checkbox"/> HOLOGIC <input type="checkbox"/> LUNAR <input type="checkbox"/> NORLAND <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____ Modello2: _____					
<input type="checkbox"/> HOLOGIC <input type="checkbox"/> LUNAR <input type="checkbox"/> NORLAND <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____ Modello3: _____					
<input type="checkbox"/> HOLOGIC <input type="checkbox"/> LUNAR <input type="checkbox"/> NORLAND <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____ Modello4: _____					
<input type="checkbox"/> HOLOGIC <input type="checkbox"/> LUNAR <input type="checkbox"/> NORLAND <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____ Modello4: _____					

94

*segnalare nel caso sia stato acquistato in service, comodato d'uso o donazione

Informazioni relative all'esame con Quantitative Ultrasound (QUS)

Caratteristiche volumi di attività

1. Indicare il numero totale annuo di esami QUS eseguiti nell'ANNO 2008	N°.....
--	---------

2. Indicare il numero di pazienti che hanno effettuato l'esame QUS nell'ANNO 2008	N°.....
--	---------

3. Specificare il numero di QUS effettuate per regime di ricovero	N°
- Ricovero Ordinario	
- Day Hospital	
- Ambulatoriale/esterno	

4. Indicare il numero di esami QUS effettuati per sospetta:	N°
- Osteoporosi primaria	
- Osteoporosi secondaria	
- Altro	

5. Indicare il numero di esami:	N°
- QUS Falangi	
- QUS Calcagno	
Altro (specificare):	

6. Indicare il numero di pazienti corrispondenti ad ogni fascia d'età	N°
>30-40	
>40-50	
>50-60	
>60-70	
>70-80	
>80	

95

Caratteristiche relative alle donne in post menopausa afferenti al Centro

7. Indicare il numero di donne che hanno effettuato un esame QUS nell'ANNO 2008	N°.....
--	---------

8. Indicare il numero di donne in POSTMENOPAUSA che hanno effettuato un esame con QUS nell'ANNO 2008	N°.....
---	---------

9. Indicare l'esame più recente (ultimo esame) effettuato nel sottogruppo di donne in POSTMENOPAUSA prima della QUS:	N°
- DEXA	
- QCT	
- RX rachide	
- Morfometria vertebrale	

96

10. Indicare la motivazione che ha portato all'esame QUS nel sottogruppo di donne in POSTMENOPAUSA:	N°
- Frattura	
- Dolori ossei	
- Prevenzione	
- Malattie che inducono osteoporosi	

11. Patologie diagnosticate dalla QUS nel sottogruppo di donne in POSTMENOPAUSA:	N°
- Osteopenia	
- Osteoporosi primaria	

Caratteristiche relative alla esecuzione di un esame QUS standard

12. Indicare il numero di operatori sanitari e il tempo medio dedicato da ciascuno, nelle seguenti fasi di un esame QUS standard:			
	Colloquio con il paziente	Esecuzione esame QUS	N° Operatori
<u>Medico</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti)*			N°.....
<u>Tecnico Radiologo</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti) *			N°.....
<u>Specializzando (laddove presenti)</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti) *			N°.....
<u>Infermiere (professionale/specializzato)</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti) *			N°.....
<u>Altro personale sanitario:</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti) *			N°.....

*indicare il tempo dedicato da una singola unità di personale, anche là dove siano impiegate più unità.

13. Indicare l'impiego medio del personale amministrativo per un esame QUS standard:			
	Prenotazione e pagamento ticket	Refertazione	N° Operatori
<u>Amministrativo</u>			
- Tempo medio dedicato (in minuti)*			N°.....

*indicare il tempo dedicato da una singola unità di personale, anche là dove siano impiegate più unità.

14. Indicare i materiali di consumo impiegati annualmente per eseguire un esame con QUS:				
	Quantità <u>ANNUA</u> (specificare unità di misura ad es. unità)	Costo ANNUO		
- Rotoli carta (lenzuolini) (indicare il metraggio del singolo rotolo)			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
- Flacons di disinfettante utilizzato per la strumentazione di rilevazione (indicare il contenuto in litri del singolo flacone)			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
- Guanti (indicare il numero di guanti contenuti in una confezione)			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
Altro (specificare):				
-----			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
-----			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA

98

15. Indicare la cancelleria utilizzata:				
	Quantità <u>ANNUA</u> (specificare unità di misura ad es. unità)	Costo ANNUO		
Toner			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
Cartucce per stampanti			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
Risma carta A4			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA
Altro (specificare):				
-----			<input type="checkbox"/> con IVA	<input type="checkbox"/> senza IVA

16. Indicare le attrezzature QUS utilizzate (inserire i costi con IVA*):

Attrezzatura e modello	N° unità	Anno di acquisto	Costo unitario d'acquisto*	Costo manutenzione (solo se non compresa nel costo d'acquisto)	Anni di ammortamento
<input type="checkbox"/> HOLOGIC <input type="checkbox"/> LUNAR <input type="checkbox"/> UBIS <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____ Modello1: _____					
<input type="checkbox"/> HOLOGIC <input type="checkbox"/> LUNAR <input type="checkbox"/> UBIS <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____ Modello2: _____					
<input type="checkbox"/> HOLOGIC <input type="checkbox"/> LUNAR <input type="checkbox"/> UBIS <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____ Modello3: _____					
<input type="checkbox"/> HOLOGIC <input type="checkbox"/> LUNAR <input type="checkbox"/> UBIS <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____ Modello4: _____					
<input type="checkbox"/> HOLOGIC <input type="checkbox"/> LUNAR <input type="checkbox"/> UBIS <input type="checkbox"/> ALTRO (specificare) _____ Modello4: _____					

***segnalare nel caso sia stato acquistato in service, comodato d'uso o donazione**

Appendice 8

Centri Rispondenti

Regione	Centri Rispondenti
P.A. Bolzano	Ospedale di Bolzano
Piemonte	Ambulatorio Ospedale di Aquiterme
Lombardia	Ospedale L. Sacco
Piemonte	A.O.U. Molinette
Piemonte	Ospedale Ostetrico Ginecologico Sant'Anna
Valle d'Aosta	Presidio ospedaliero di Viale Ginevra
Friuli Venezia Giulia	A.O. Santa Maria degli Angeli
Marche	Ospedale Santa Maria della piet�
Veneto	A.O. di Verona Poliambulatorio
Emilia Romagna	A.O.U. Policlinico S. Orsola
Puglia	Ospedale Casa sollievo della sofferenza
Veneto	Poliambulatorio Po De Gironcoli
Emilia Romagna	Ambulatorio AUSL di Imola
Lazio	Ospedale Riuniti Anzio e Nettuno
Toscana	Ospedale di Santa Chiara (A.O. Pisana)

Lista degli acronimi e abbreviazioni

Agenas	Agenzia Nazionale per i servizi sanitari regionali
BMD	Bone Mineral Density
BUA	Broadband ultrasound attenuation expressed as dB/MHz
CE Mark	Marchio di conformità europea
CL	Cochrane Library
CUD (Commissione Unica Dispositivi medici)	Commissione Ministeriale committente
DEXA (Dual-energy x-ray absorptiometry)	Assorbimetria a raggi X a doppia energia
DRG	Diagnosis related group
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification
ICER (Incremental cost-effectiveness ratio)	Rapporto incrementale costo-efficacia
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica
MLSP	Ministero della Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali
MRI (Magnetic Resonance Imaging)	Risonanza Magnetica
P.A.	Province Autonome
PQ	Policy Question
PT	Pazienti
QCT (Quantitative Computed Tomography)	Densitometria ossea con TAC
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
QUS (Quantitative Ultrasound)	Ultrasonografia quantitativa
RA (Radiographic Absorptiometry)	Assorbimetria radiografica
RCT	Randomised Controlled Trial
SDO	Scheda di dimissione ospedaliera

SI	Indice di Stiffness
SOS	Speed of sound expressed as m/s
SPA e DPA (Single and Double Photon Absorptiometry)	Assorbimetria a singolo e doppio fotone
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
VAT	Value Added Tax
VC	Coefficiente di Variazione
WHO	Organizzazione Mondiale della Sanità