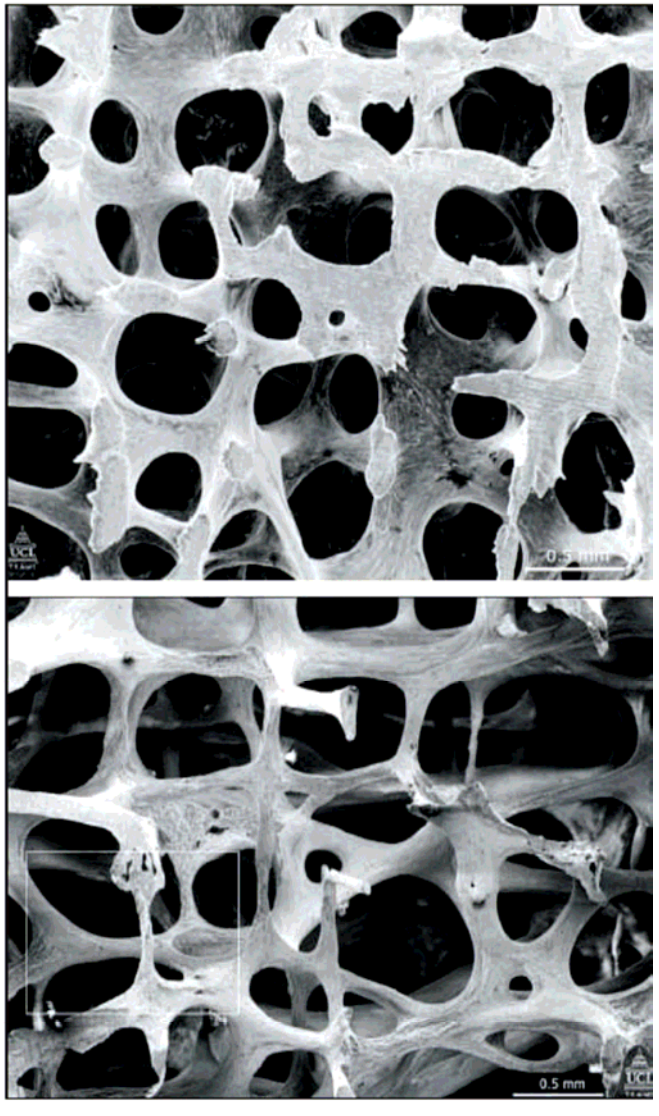
Brescia, 18 aprile 2008

Il punto sulla terapia dell'osteoporosi

ISTITUTO CLINICO S.ANNA

Ilaria Badini

Osteoporosi



Patologia multifattoriale del sistema scheletrico caratterizzata da riduzione patologica della massa ossea (componente minerale calcio + osteoide) e alterazioni microstrutturali del tessuto osseo, che diventa fragile e quindi maggiormente esposto al rischio di frattura.

Disease burden

•L’osteoporosi colpisce

In Italia: 3,5 di milioni donne, 1 milione di uomini

Nel 2000: 2,7 milioni in Europa

80% degli anziani in nursing homes, di cui solo il 50% ricevono trattamento

•“Life time risk” per frattura osteoporotica

40% per qualsiasi sito

1 donna su 2 e 1 uomo su 4 avrà almeno una frattura di femore nella sua vita

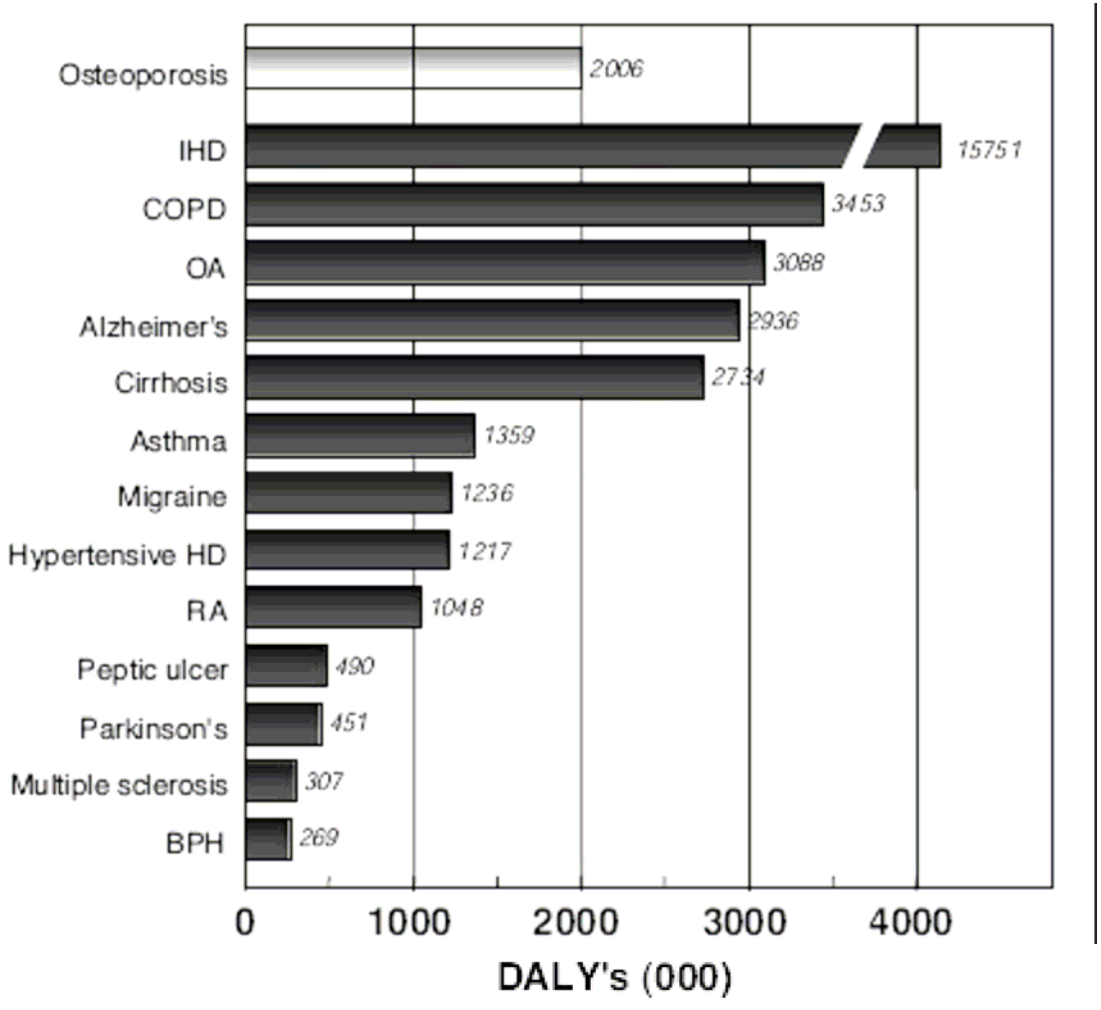
•Fratture di femore

In Italia 55000 /anno

Tasso di mortalità fino al 30% a un anno, la maggior parte entro i primi 6 mesi

20% di esse è causa di istituzionalizzazione

Burden of diseases estimated as disability-adjusted life-year (DALYs)

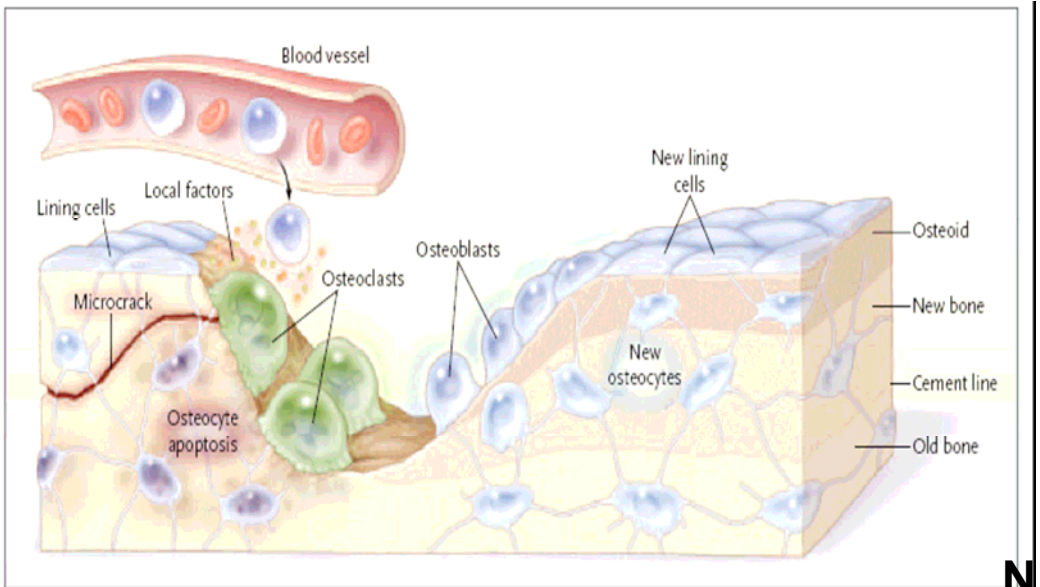


Bone Quality — The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility

Osteone:
Unità strutturale risultato di un continuo processo di rimodellamento

Bone modeling produces a change in the size and shape of bone when new bone is deposited

•During bone remodeling, resorption by **osteoclasts** precedes bone formation by **osteoblasts.**



Osteoblasts and osteoclasts form the **bone multicellular uni** that reconstructs bone in distinc locations

N Engl J Med 2006;354:2250-61

"The restitution of structure requires balanced remodeling; the volume of damaged bone removed must be replaced by the same volume of normal bone"

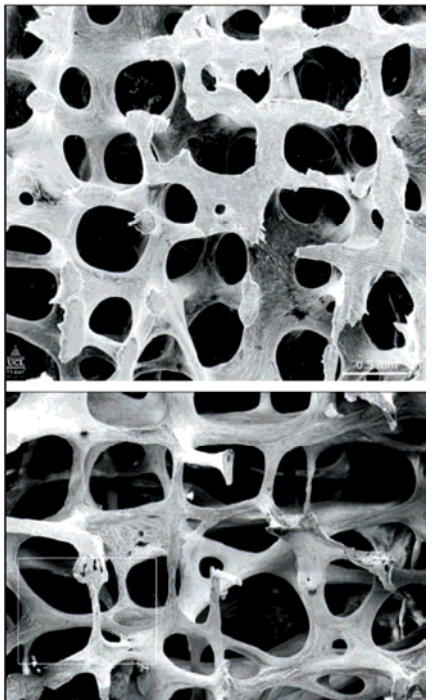
Prevalenza di riassorbimento su deposizione

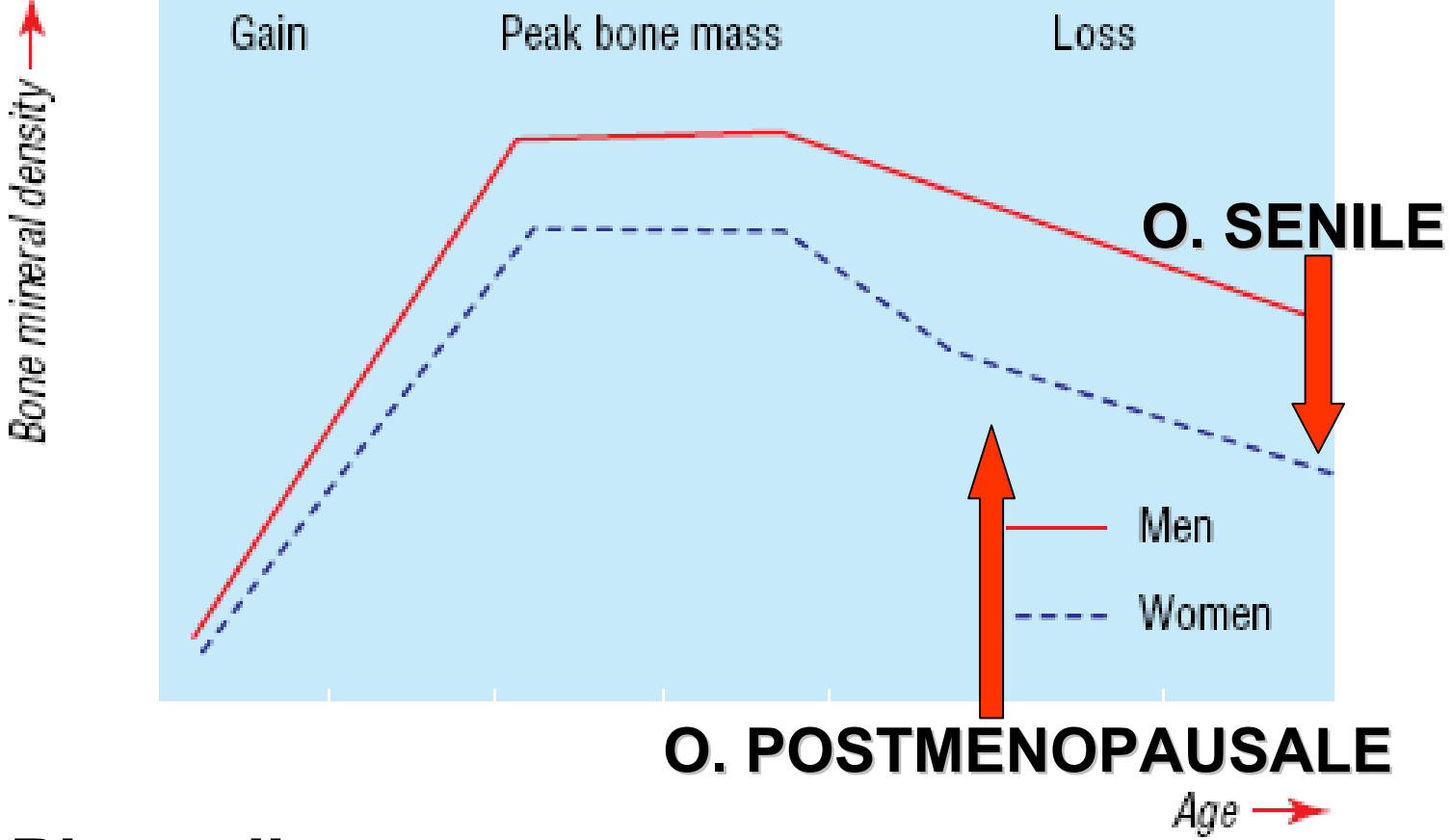
Alta velocità di rimodellamento

Bilancio negativo sulla unità ossea multicellulare

Perdita di massa ossea

Fratture osteoporotiche





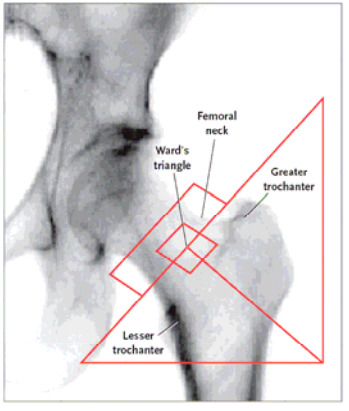
- **Picco di massa** ossea raggiunto nella 3° decade, dipendente da fattori genetici, ambientali e nutrizionali

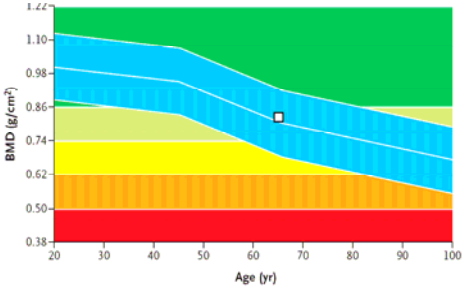
- Perdita ossea inizia a 40 anni ed è **età correlata**

- **Accelerazione** in donne in età perimenopausale per deficit estrogenico

DIAGNOSI

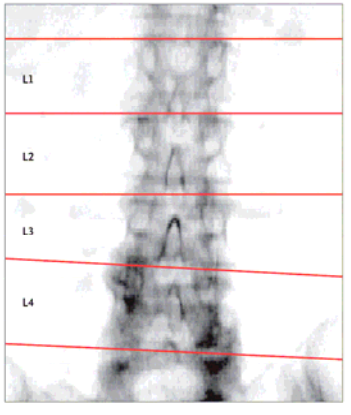
Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) valutata con tecnica a doppio raggio X (DXA):

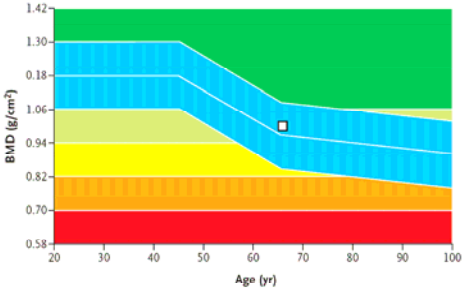




Region	BMD (g/cm2)	Young adult (%)	Young adult (T)	Age-matched (%)	Age-matched (Z)
Neck	0.829	85	−1.3	101	+0.1
Ward's triangle	0.670	74	−1.8	101	+0.1
Trochanter	0.769	97	−0.2	107	+0.5
Total	0.941	94	−0.5	106	+0.4

B





Region	BMD (g/cm2)	Young adult (%)	Young adult (T)	Age-matched (%)	Age-matched (Z)
L1	0.772	68	−3.0	84	−1.3
L2	0.975	81	−1.9	98	−0.2
L3	1.039	87	−1.3	104	+0.4
L4	1.203	100	0.0	121	+1.7
L2–L4	1.086	91	−0.9	109	+0.8

- **Bone Mineral Density** (BMD, g/cm² di segmento osseo): quantità di massa ossea per unità di area

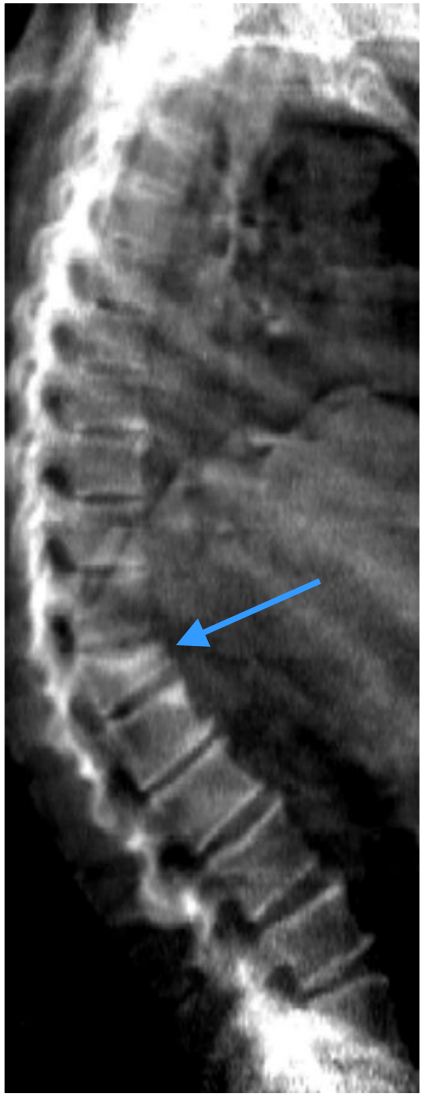
Confronto con i valori medi di soggetti adulti sani dello stesso sesso (Picco di massa ossea)

Unità di misura:

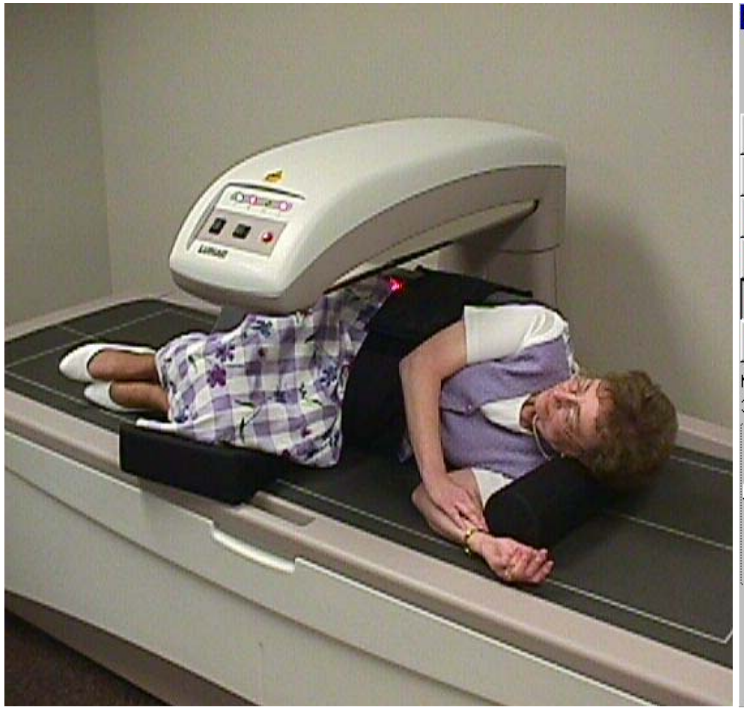
Deviazione standard dal picco medio di massa ossea: **(T-score)**

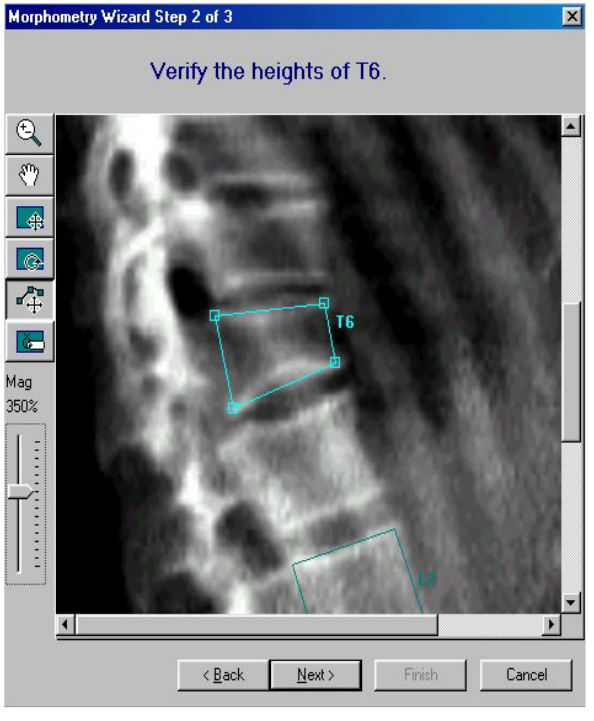
Il valore si può anche esprimere in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso **(Z-score)**

- È una tecnica bidimensionale
- è raccomandata la misurazione in 2 siti: femore e rachide lombare: si considera il T-score minore



Lateral Vertebral Assessment: …Point-of-Care tools





•BMD: buon predittore di rischio di frattura espresso come RR per ogni DS di riduzione di BMD

•Relazione è continua. Predice il rischio in modo sito-specifico

•Rischio di frattura di femore aumenta di 2,6 volte per ogni riduzione di DS di BMD

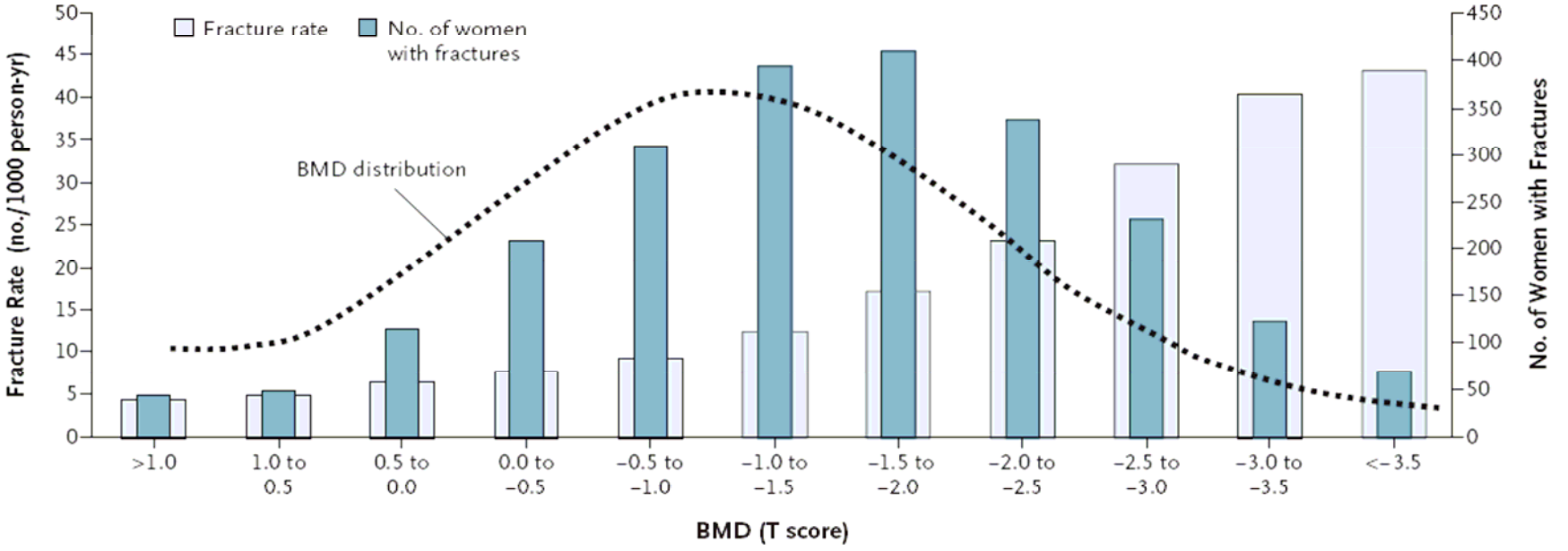


Figure 1. Fracture Rate and the Number of Women with Fractures According to Peripheral Bone Mineral Density (BMD).
Data are from Siris et al.[10]

DIAGNOSTIC THRESHOLDS

Table 1. WHO Diagnostic Categories of Bone Mineral Density.*

Diagnostic Category	Criterion
Normal	A value for BMD or BMC that is within 1.0 SD of the reference mean for young adults
Low bone mass (osteopenia)	A value for BMD or BMC that is more than 1.0 but less than 2.5 SD below the mean for young adults
Osteoporosis	A value for BMD or BMC that is 2.5 SD or more below the mean for young adults
Severe osteoporosis (established osteoporosis)	A value for BMD or BMC that is 2.5 SD or more below the mean for young adults in combination with one or more fragility (low-trauma) fractures.

* The information is from the WHO.[4] BMD denotes bone mineral density, and BMC bone mineral content.

Diagnostic thresholds

≠

Intervention thresholds

età

Rapporto costi/benefici della terapia

Alti indici di turnover osseo

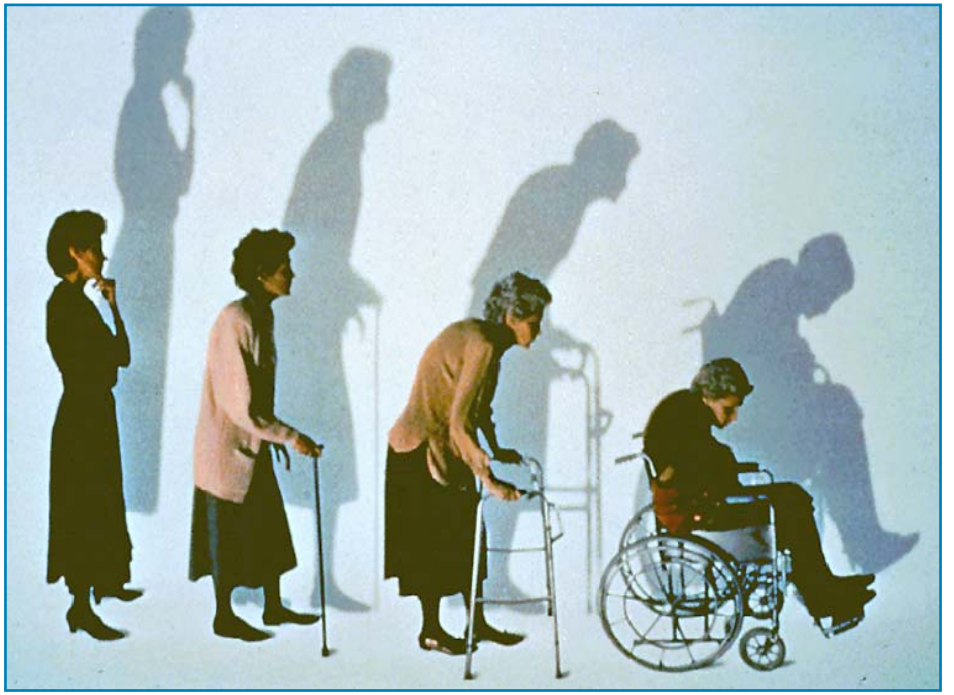
altri fattori di rischio

Fattori di rischio (2)

- Sesso femminile
- Menopause prematura
- Età*
- Amenorrea primaria o secondaria
- Iogonadismo maschile primitive o secondario
- Etnia europea o asiatica
- Storia di fratture atraumatiche*
- Bassa densità minerale ossea (BMD)
- Trattamento cortisonico*
- Elevato turnover osseo*
- Famialiarità per frattura di femore
- Scarsa acuità visiva*
- Basso peso corporeo*
- Malattie Neuromuscolari*
- Fumo di sigarette*
- Eccessivo consumo di alcoolici
- Imobilizzazione protratta
- Basso apprto di calcio
- Carenza di vitamina D

**Queste caratteristiche aumentano il rischio di frattura anche indipendentemente dalla densità minerale ossea.*

Clinical Consequences



Kyphosis
Loss of height
Bulging abdomen

Acute and chronic pain
Breathing difficulties, reflux and other GI symptoms
Depression

REDUCED QUALITY OF LIFE

Osteoporosis in Men

•An under-recognized problem that goes untreated in the majority of men with fractures.

•**1/3** of all hip fractures worldwide occur in men with **greater mortality than in women**

•**40%** of hip fractures in men occur among those in residential care facilities

•The average BMD in men who fracture a hip is higher than in women: **sex-specific T score,**

N Engl J Med 2008;358:1474-82

Osteoporosi secondaria

Malattie endocrine
- Ipogonadismo
- Ipercortisolismo
- Iperparatiroidismo
- Ipertiroidismo
- Iperprolattinemia
- Diabete mellito tipo I
- Acromegalia
- Deficit GH

Malattie ematologiche
- Malattie mielo e linfoproliferative
- Mieloma multiplo
- Mastocitosi sistemica
- Talassemia

Malattie apparato gastro-enterico
- Malattie croniche epatiche
- Morbo celiaco
- Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali
- Gastrectomia
- Intolleranza al lattosio
- Malassorbimento intestinale
- Insufficienza pancreatica

Malattie reumatiche
- Artrite reumatoide
- LES
- Spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Sclerodermia

Malattie renali
- Ipercalciuria idiopatica renale
- Acidosi tubulare renale
- Insufficienza renale cronica

>>> *segue*

Altre condizioni

Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Anoressia nervosa
Emocromatosi
Fibrosi cistica
Malattie metaboliche del collagene (osteogenesi imperfecta, omocistinuria, Ehlers-Danlos, Marfan, ecc.)
Trapianto d'organo
Alcoolismo

- Fumo
- Tossicodipendenza
- Farmaci (oltre ai cortisonici): ciclosporina, diuretici dell'ansa, ormoni tiroidei a dosi soppressive in postmenopausa, anticoagulanti, chemioterapici, anticonvulsivanti, agonisti e/o antagonisti del GnRH
- Immobilizzazione prolungata
- Grave disabilità

Nel maschio è più spesso secondaria (50% vs 20% nelle donne)

- Terapia steroide
- Ipogonadismo
- Fumo
- Alcoolismo
- Mieloma

COPD and Osteoporosis*

- Smoking
- Basso BMI
- Ipogonadismo
- Iperparatiroidismo 2°

} da glucorticoidi

- Decrease functional status and mobility

Osteoporosi in COPD: 36-60%

Metanalisi del 2003: glucocorticoidi inalatori ad alte dosi aumentano il rischio di frattura di femore di **1.6** volte

CHEST 2002; 121:609–620

European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women

J. A. Kanis · N. Burlet · C. Cooper · P. D. Delmas ·

Osteoporos Int (2008) 19:399–42

General management

NON FARMACOLOGICO

- **evitare immobilizzazione**: regolare attività fisica, esercizi di rinforzo muscolare e di resistenza hanno dimostrato di aumentare la BMD e ridurre rischio di cadute, non dati chiari sulla riduzione del rischio di frattura

- **eliminare fattori di rischio di caduta** (uso di sedativi, ipovisus, ambiente favorevole in termini di illuminazione, ostacoli al cammino, corrimani ecc)

- **Stile di vita**: sufficiente esposizione solare, dieta con adeguato apporto di calcio e vit D

- **hip protectors:** dati contrastanti sulla riduzione del rischio di frattura a causa di scarsa compliance

Osteoporos Int (2008) 19:399–42

General management

FARMACOLOGICO

- Bisfosfonati
- SERM (Selective Estrogen Receptors Modulators)
- Hormone Replacement Therapy (HRT)
- Calcitonina
- Ormone paratiroideo ricombinante (teritaparide)
- Ranelato di stronzio

Inibitori del riassorbimento

Azione anabolica

Meccanismo incerto

Osteoporos Int (2008) 19:399–42

Farmaco “ideale” per l’osteoporosi

Uniformità tra gli endpoint sull’efficacia:

- Aumento della BMD in tutti i siti
- Coerente riduzione delle fratture:
  - vertebrali (morfometriche e cliniche)
  - non vertebrali
  - di femore
- Risultati riproducibili e coerenti relativamente a:
  - diversi sottogruppi
  - diversi studi clinici
  - diverse popolazioni
- Dimostrata efficacia e tollerabilità a lungo-termine

Problematiche degli studi clinici

- selezione pazienti:
  - –massa ossea
  - –età
- **placebo “attivo”** (calcio e vitamina D)
- lunga latenza della risposta (3-4 aa)
- abitudini di vita:
  - –alimentazione
  - –attività fisica, …

Vitamin D and the elderly

Leif Mosekilde

- **80%** of **elderly over 65** years have vitamin D insufficiency

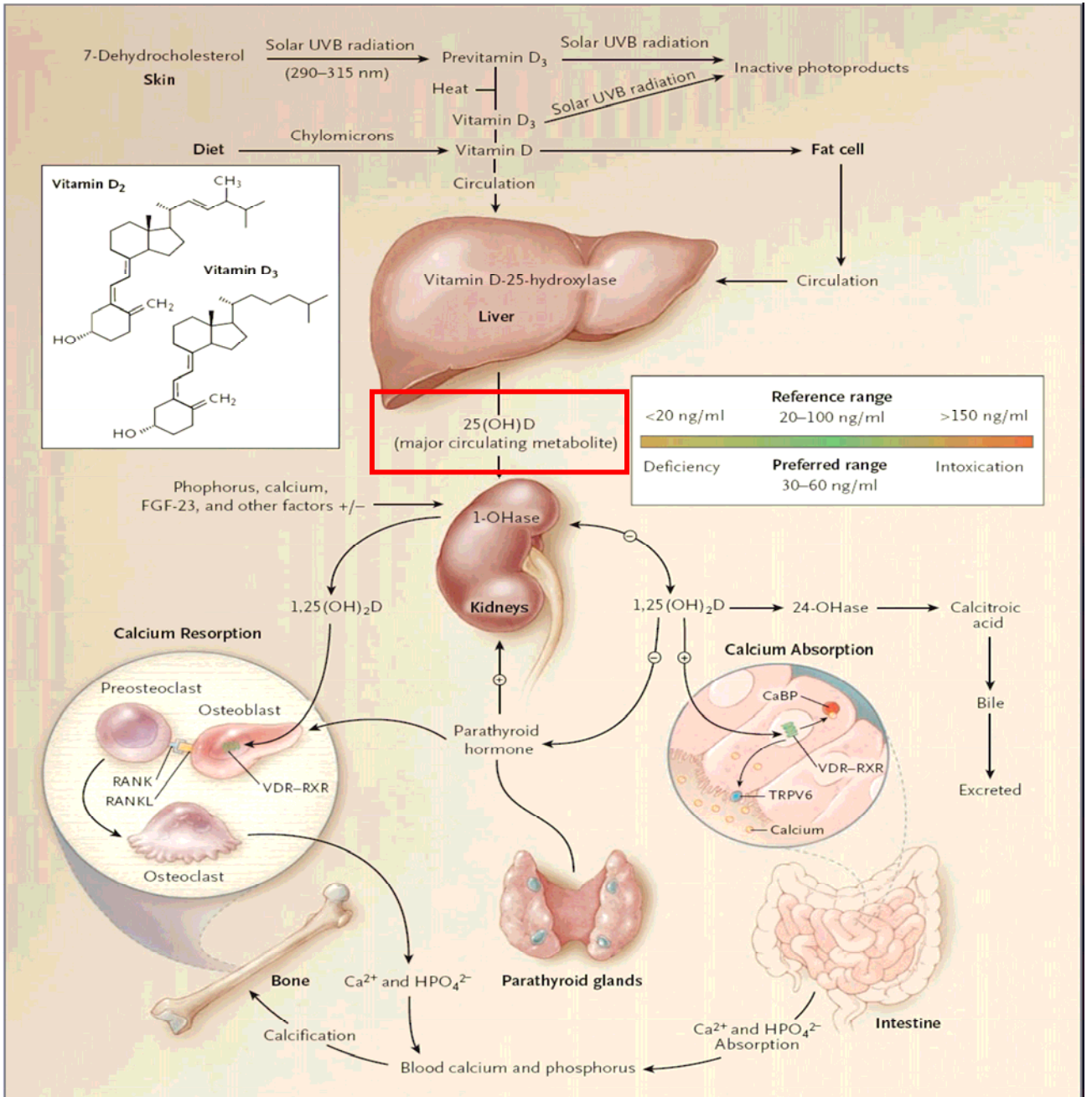
- **44%** of **nursing home residents** have severe vitamin D deficiency (< 12 nmol/ l)

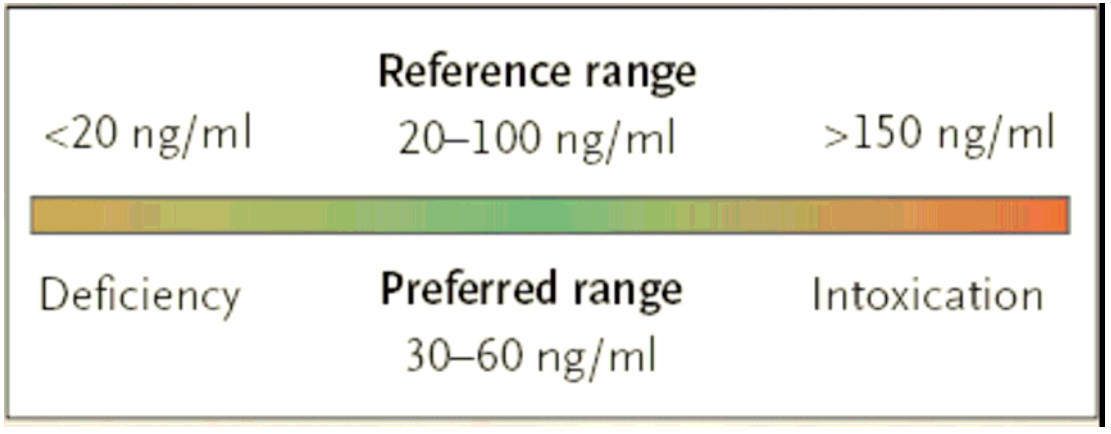
- **hip fracture**: **75%** of cases have vitamin D insufficiency, **25%** have vitamin D deficiency

- Histological and histomorphometric investigations have disclosed that **15–20%** of all patients with hip fractures have slight osteomalacia.

Clinical Endocrinology (2005) 62, 265–28

Il metabolismo della vitamina D





25-50 nmol/l: vit D **insufficiency**

< 25 nmol/l: regular vitD **deficency**

12-25 nmol/l: miopatia prossimale

} Rischio di osteoporosi

<12 nmol/l: franca **osteomalacia** o rachitismo nel bambino

Sintomatica: dolori ossei intensi evocabili alla digitopressione dello sterno e tibie

Cause

educed skin synthesis

unscreen use — absorption of UVB radiation by sunscreen[1-3,7,8

kin pigment — absorption of UVB radiation by melanin[1-3,7,85]

ging — reduction of 7-dehydrocholesterol in the skin[2,7,85]

eason, latitude, and time of day — number of solar UVB photon reaching the earth depending on zenith angle of the sun (the more oblique the angle, the fewer UVB photons reach the earth)[1-3,85]

atients with skin grafts for burns — marked reduction of 7-dehydrocholesterol in the skin

ecreased bioavailability

Malabsorption — reduction in fat absorption, resulting from cysti fibrosis, celiac disease, Whipple's disease, Crohn's disease bypass surgery, medications that reduce cholesterol absorption, and other causes[86,87]

Obesity — sequestration of vitamin D in body fat†

ncreased catabolism

nticonvulsants, glucocorticoids, HAART (AIDS treatment), and antirejection medications — binding to the steroid and xenobiotic receptor or the pregnane X receptor[1-3,7,88]

reast-feeding

oor vitamin D content in human milk[1,33,89]

Decreased synthesis of 25-hydroxyvitamin D

Liver failure

Mild-to-moderate dysfunction

Dysfunction of 90% or more

Increased urinary loss of 25-hydroxyvitamin D

Nephrotic syndrome — loss of 25-hydroxyvitamin D bound to vitamin D–binding protein in urine

Decreased synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D

Chronic kidney disease

Stages 2 and 3 (estimated glomerular filtration rate, 31 to 89 ml/min/1.73 m^2)

Hyperphosphatemia increases fibroblast growth factor 23, which decreases 25-hydroxyvitamin D-1α-hydroxylase activity[5,6,91-94]

Stages 4 and 5 (estimated glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m^2)

Inability to produce adequate amounts of 1,25-dihydroxyvitamin D[2,3,6,91-96]

•Deficit di Vit D causa impairment di funzione muscolare, reversibile: aumento rischio di cadute e di Fratture
• Valori < 30 nmol/l correlati a diminuzione della BMD

Table 2. Effect of vitamin D alone or in combination with oral calcium on plasma 25OHD and risk of falls. Controlled clinical trials (10 µg of vitamin D equals 400 IU)

Intervention	*N*	Females (%)	Age (years)	Duration (years)	P-25OHD (nmol/l)			Risk of falling RR (95% CI)	Reference
					Untreated	Treated	Increase (%)		
Vitamin D alone									
10 µg D_3/day *vs.* placebo	354	85	≥ 70	0·5	–	–	–	0·94 (0·71–1·24)	Graafmans *et al.* 1996[8]
2500 µg D_3/4th month *vs.* placebo	2308	26	≥ 65	1·0	53	74	39	0·96 (0·82–1·11)	Trivedi *et al.* 2003[85]
7500 µg D_3 once *vs.* placebo	222	53	79 (7)	0·5	48	60	26	1·12 (0·79–1·59)	Latham *et al.* 2003[86]
Vitamin D + calcium									
20 µg D_3/day + 1·2 g Ca/day *vs.* 1·2 g Ca/day	148	100	70(1)	1·2	43	66	53	0·55 (0·29–1·06)	Pfeifer *et al.* 2000[87]
10 µg D_3/day + 1 g Ca/day *vs.* no treatment	5771	100	≥ 65	3·5	38	47	23	0·88 (0·79–0·98)	Larsen 2002[58]*
20 µg D_3/day + 1·2 g Ca/day *vs.* 1·2 g Ca/day	122	100	85 (63–99)	0·2	11	26	136	0·75 (0·41–1·37)	Bischoff *et al.* 2003[88]
Inj. 7500 µg D_3 once or	150	100	81 (67–92)	1·0	–	–	–	0·48 (0·26–0·90)	Harwood *et al.* 2004[89]
Inj. 7500 µg D_3 once + 1 g Ca/day or									
20 µg D_3/day + 1 g Ca/day *vs.* placebo									

Ridotto rischio di cadute solo con terapia combinata Vit D + calcio

Ridotto rischio di fratture: dati discordanti

Effetto antifratturativo sembra dipendere

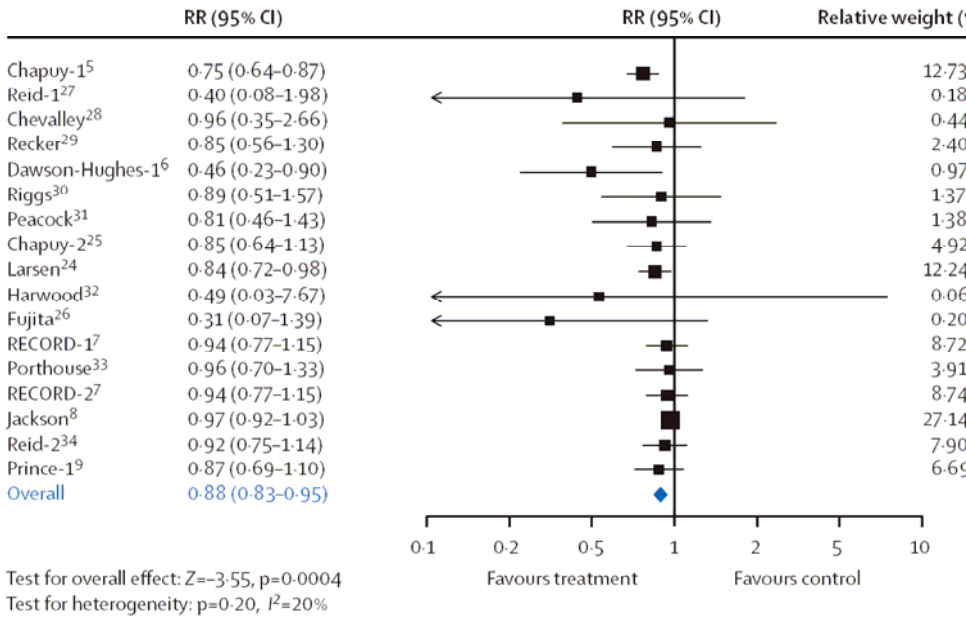
- dalla dose (almeno 700-800 U/die),
- dal livello ematico raggiunto: almeno 40 ng/ml
- dall'associazione con supplementi di calcio

Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis

64000 partecipanti
riduzione di fratture osteoporotiche del **12%**
intake of at least 1200 mg di calcio e 800 u di Vit D

Treatment effect was greater in

- soggetti con Vit D < 25 nmol/L
- anziani istituzionalizzati
- età avanzata anche in prevenzione primaria
- NNT 63 in 3,5 aa



Lancet 2007;370:657-666

Dosi raccomandate

TABLE 6. Estimating Daily Dietary Calcium Intake

STEP 1: Estimate calcium intake from calcium rich foods*

Product	Servings/Day		Calcium/Serving, mg		Calcium, mg
Milk (8 oz)	_____	X	300	=	_____
Yogurt (8 oz)	_____	X	400	=	_____
Cheese (1 oz, or 1 cubic inch)	_____	X	200	=	_____
Fortified Foods or Juices	_____	X	80-1000**	=	_____

STEP 2: Total from above + 250 mg for nondairy sources = total dietary calcium
* About 75% to 80% of the calcium consumed in American diets is from dairy products.
**Calcium content of fortified foods varies.

1 oz=1 oncia=28 gr

1000 mg/die di calcio+ 800-2000 UI/die
(o 100.000-300000 U ogni 4-6mesi) di vit D_3

Goal: 25-hydroxyvitaminD >= 30 ng/ml

Attenzione a:

- insufficienza renale
- uso di digitale (calcio ne aumenta la tossicità)
- diuretici tiazidici (riducono eliminazione urinaria di calcio)
- sarcoidosi(aumentato metabolismo nella sua forma attiva
- uso concomitante di antiepilettici e barbiturici (riduzione dell’effetto)

I Bisfosfonati

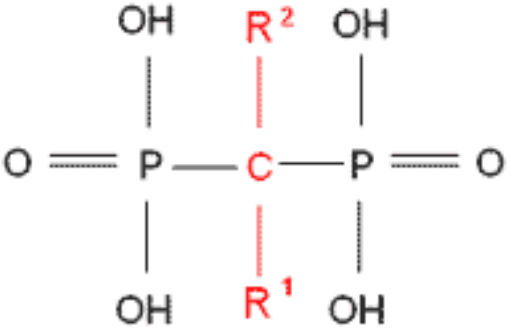
Molecole non idrolizzabili analoghe al pirofosfato.

Presenza di due legami carbonio-fosforo e due catene laterali

Catena R^1 : legame con la matrice ossea mineralizzata,

Catena R^2 : attività antiriassorbitiva

Si legano ai cristalli di idrossiapatite nelle aree in cui gli osteoclasti erodono l'osso. Durante la fase di riassorbimento, l'osteoclasta acidifica la matrice ossea provocando la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite con conseguente liberazione del bisfosfonato. Una volta liberato, il bisfosfonato può venire a contatto con gli osteoclasti ed inibire il loro potere di assorbimento.



2 meccanismi d'azione

- Clodronato
- Etidronato

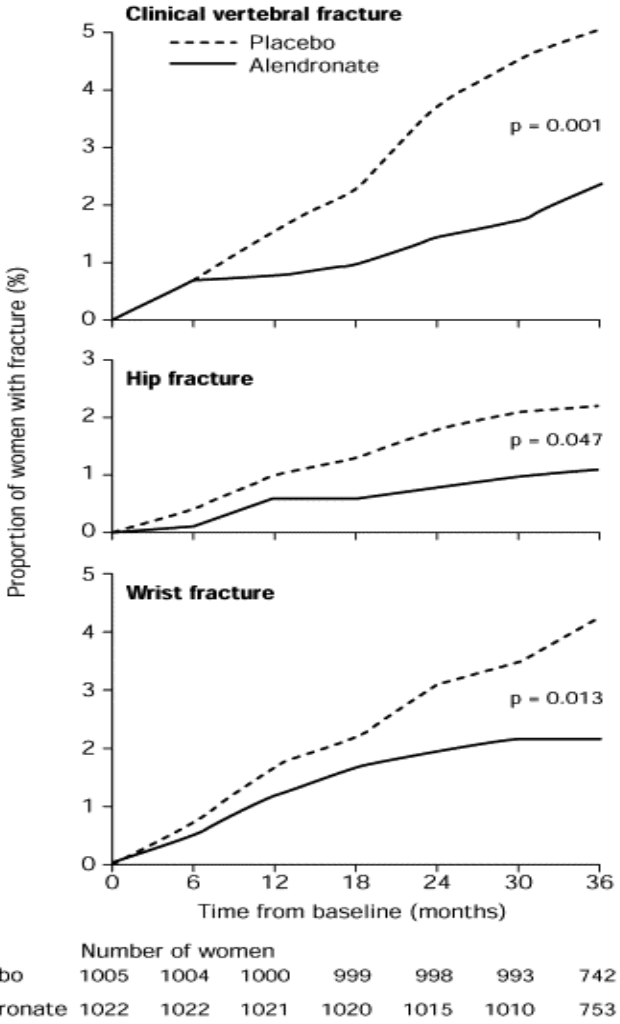
- Alendronato
- Pamidronato
- Risedronato
- Ibandronato

ALENDRONATO

STUDIO FIT

Women aged 55–81 with low femoral-neck BMD were enrolled in two study groups based on presence or absence of an existing vertebral fracture

Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures



•2027 donne postmenopausa con almeno una frattura veterbrale,

•randomizzate a placebo o alendronato 5-10 mg

•seguite per 36 mesi

Riduzione del 50% del rischio di fratture vertebrali, di femore e di polso in

The Lancet 1996; 348:1535-154

Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures

Results From the Fracture Intervention Trial

STUDIO FIT 2° braccio

- Età 55-81 anni
- 4432 donne con BMD <= 0,68% g/cm^2 e **senza fratture vertebrali**
- randomizzate in cieco a alendronato 5-10 mg/die o a placebo

***JAMA*. 1998;280:2077-2082**

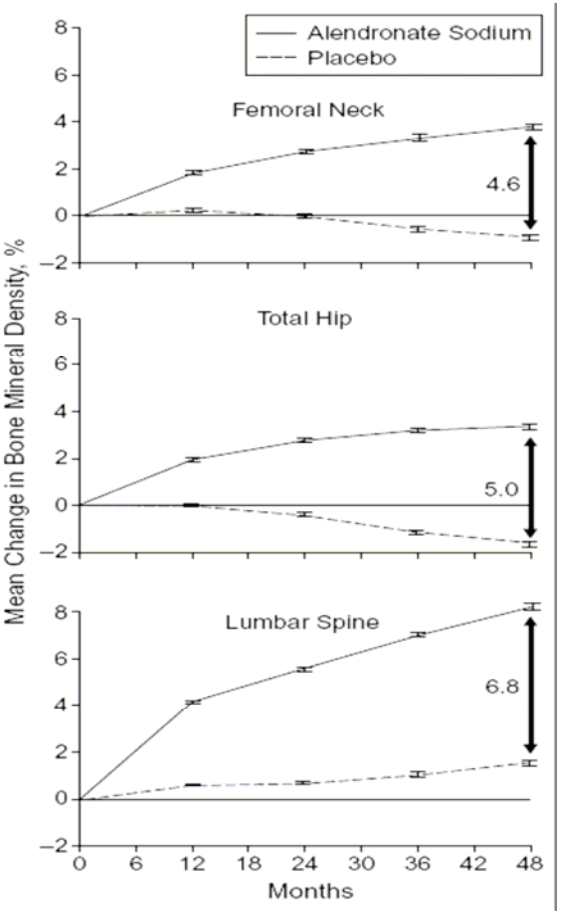


Figure 2.—Mean (SD) percentage changes in bone mineral density from baseline to 48 months in the alendronate and placebo groups.

T Score of Bone Marrow Density*	Clinical Fractures			Vertebral Fractures		
	Placebo, No. (%)	Alendronate, No. (%)	RH (95% CI)†	Placebo, No. (%)	Alendronate, No. (%)	RH (95% CI)†
<−2.5	159 (19.6)	107 (13.1)	0.64 (0.50-0.82)	44 (5.8)	22 (2.9)	0.50 (0.31-0.82)
−2.5 to −2.0	87 (12.3)	92 (12.7)	1.03 (0.77-1.39)	24 (3.6)	13 (1.9)	0.54 (0.28-1.04)
−2.0 to −1.6	66 (9.5)	73 (10.9)	1.14 (0.82-1.60)	10 (1.5)	8 (1.3)	0.82 (0.33-2.07)

•Terapia con alendronato per 4 aa:

riduzione significativa del rischio di fratture vertebrali **e non vertebrali** del **50% e 36%** in donne con BMD < 2,5 senza precedenti fratture

•riduzione non significativa per donne osteopeniche

•la prevenzione di fratture vertebrali (anche se spesso asintomatiche) previene altre fratture e una quota importante di disabilità

•non dati sulla durata della terapia

RISEDRONATO

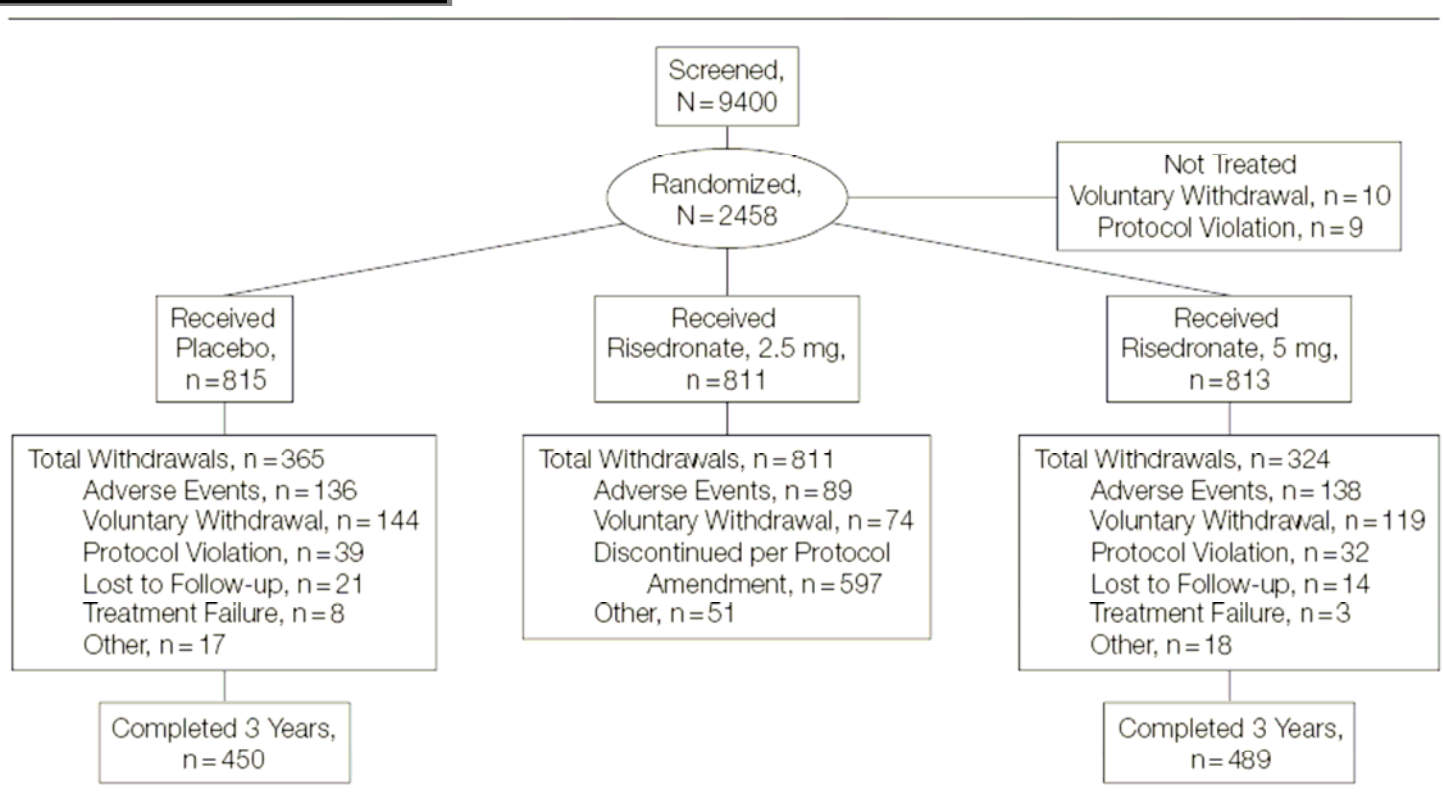
STUDIO VERT

STUDIO HIP

Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis

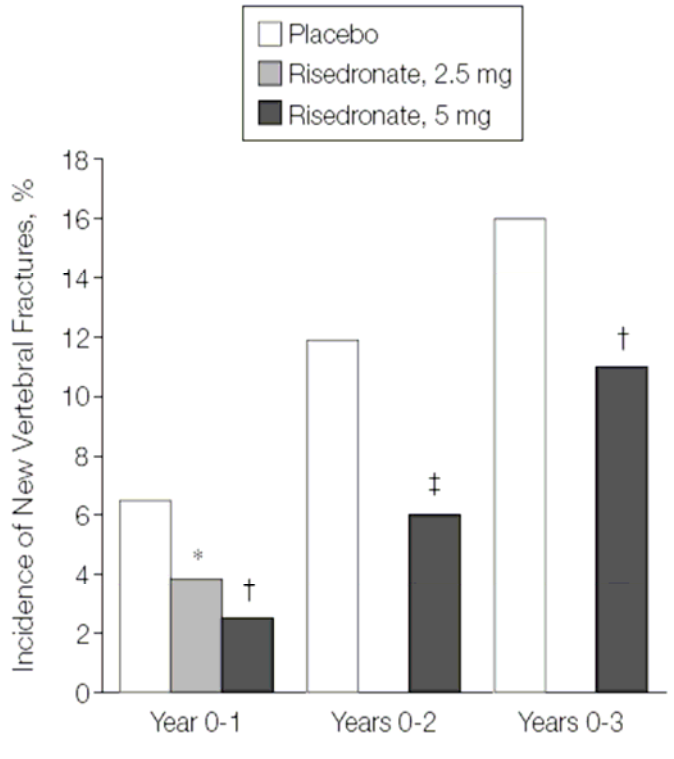
A Randomized Controlled Trial

STUDIO VERT



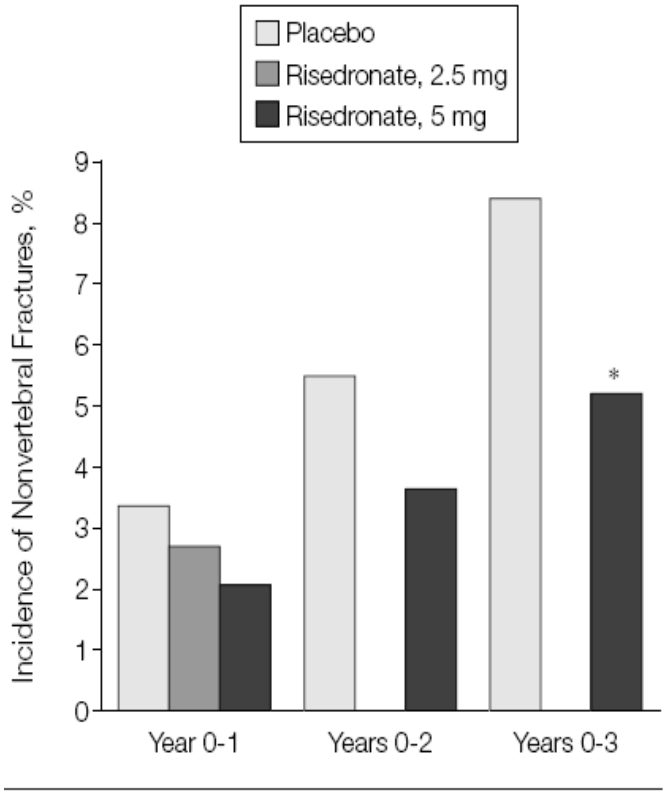
JAMA. 1999;282:1344-135

New vertebral fracture incidence



Asterisk indicates $P<.05$; dagger, $P<.01$; and double dagger, $P<.001$ vs placebo.

Non vertebral fracture incidence



Asterisk indicates $P<.05$ vs placebo.

Risedronato 5 mg/die per 3 anni **in donne con almeno una frattura vertebrale**

Riduzione incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali: **41 %**

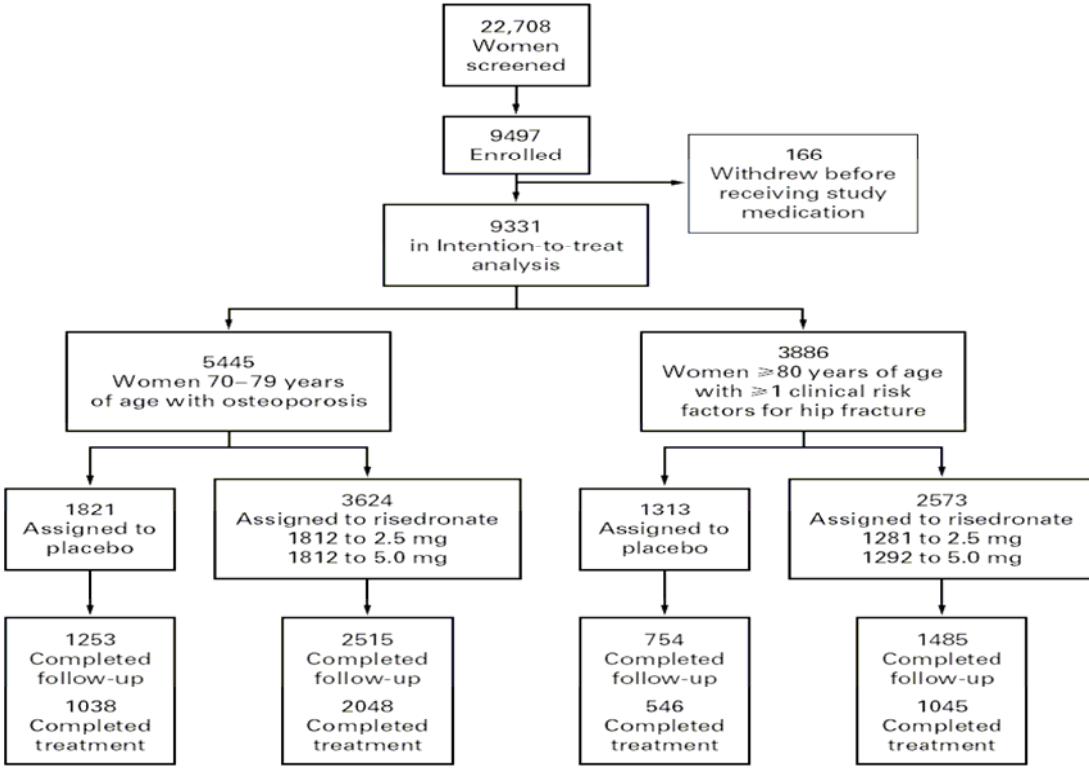
fratture non vertebrali del **39%**

Effetto già evidente dopo un anno di terapia

EFFECT OF RISEDRONATE ON THE RISK OF HIP FRACTURE IN ELDERLY WOMEN

STUDIO HIP

Razionale: valutare l'effetto in donne anziane con osteoporosi **o** con FDR per fratture di femore diverse da bassa BMD



Incluse:

- donne 70-79 anni con Tscore < -4, o <-3 più un fattore di rischio
- donne >=80 aa con T score <-4 **o** almeno 1 fattore di rischio indipentemente da BMD

N Engl J Med, Vol. 344, No. 5, 200

Incidence of hip fractures in subgroups of the women

ROUP	RISEDRONATE			PLACEBO			RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE†
	TOTAL NO.	NO. WITH HIP FRACTURE	INCI-DENCE %	TOTAL NO.	NO. WITH HIP FRACTURE	INCI-DENCE %		
verall	6197	137	2.8	3134	95	3.9	0.7 (0.6–0.9)	0.02
omen 70–79 yr of age with osteoporosis	3624	55	1.9	1821	46	3.2	0.6 (0.4–0.9)	0.009
Presence of vertebral fracture at base line‡	1128	22	2.3	575	25	5.7	0.4 (0.2–0.8)	0.003
Absence of vertebral fracture at base line	1773	14	1.0	875	12	1.6	0.6 (0.3–1.2)	0.14
omen ≥80 yr of age with ≥1 clinical risk factors for hip fracture	2573	82	4.2	1313	49	5.1	0.8 (0.6–1.2)	0.35

- Efficace in ridurre le fratture in donne osteoporotiche (ridotta BMD at femoral neck o presenza di frattura vertebrale)
- In donne molto anziane (> 80 aa) con almeno un FDR non superiore a supplementi di calcio e vit D: criterio selettivo (un solo fattore di rischio) non identifica adeguatamente donne a rischio

CHI TRAE IL MAGGIOR VANTAGGIO dalla terapia con bifosfonati?

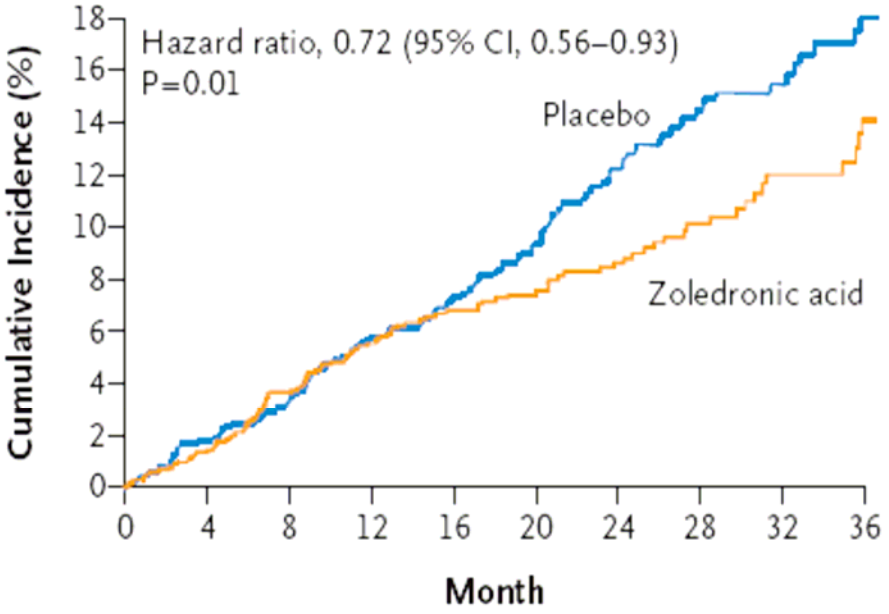
donne con stadio di malattia più avanzata (BMD <-3-4 DS al collo femorale e/o almeno una frattura vertebrale

Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture

1065 pazienti seguiti per 2 anni
Somministrazione **annuale** endovenosa di 5 mg entro 90 gg da una frattura di femore

età media di **75** anni,

- **35%** risk reduction of new clinical fractures with zoledronic acid (P = 0.001)
- **Reduction of 28% in deaths** from any cause in the zoledronic acid group (P = 0.01)
- no differences in side effects rates



N Engl J Med 2007;357:1799-80

Quale è più efficace?

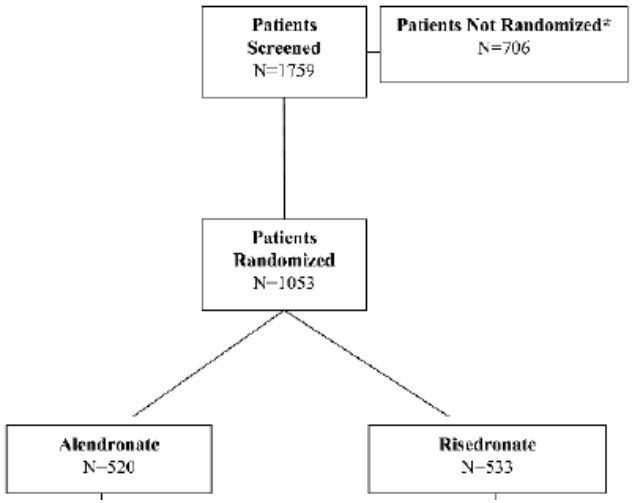
Quale è più efficace?

- Necessari studi head to head, usando due farmaci nello stesso studio e quindi confrontando studi 2 farmaci sulla stessa popolazione
- non proponibile come end point l'incidenza di fratture, se non coinvolgendo enorme numero di pazienti
- uso di **parametri surrogati**: la BMD o i markers di turn over osseo, predittivi di fratture
- dal 2005 EMEA ha riconosciuto la BMD come indicatore surrogato per studiare nuovi farmaci o nuovi formulazioni
- 2000 e 2002 pubblicati studi di equivalenza tra formulazioni giornaliere e settimanali: ALENDRONATO 70 mg, RISEDRONATO 35 mg

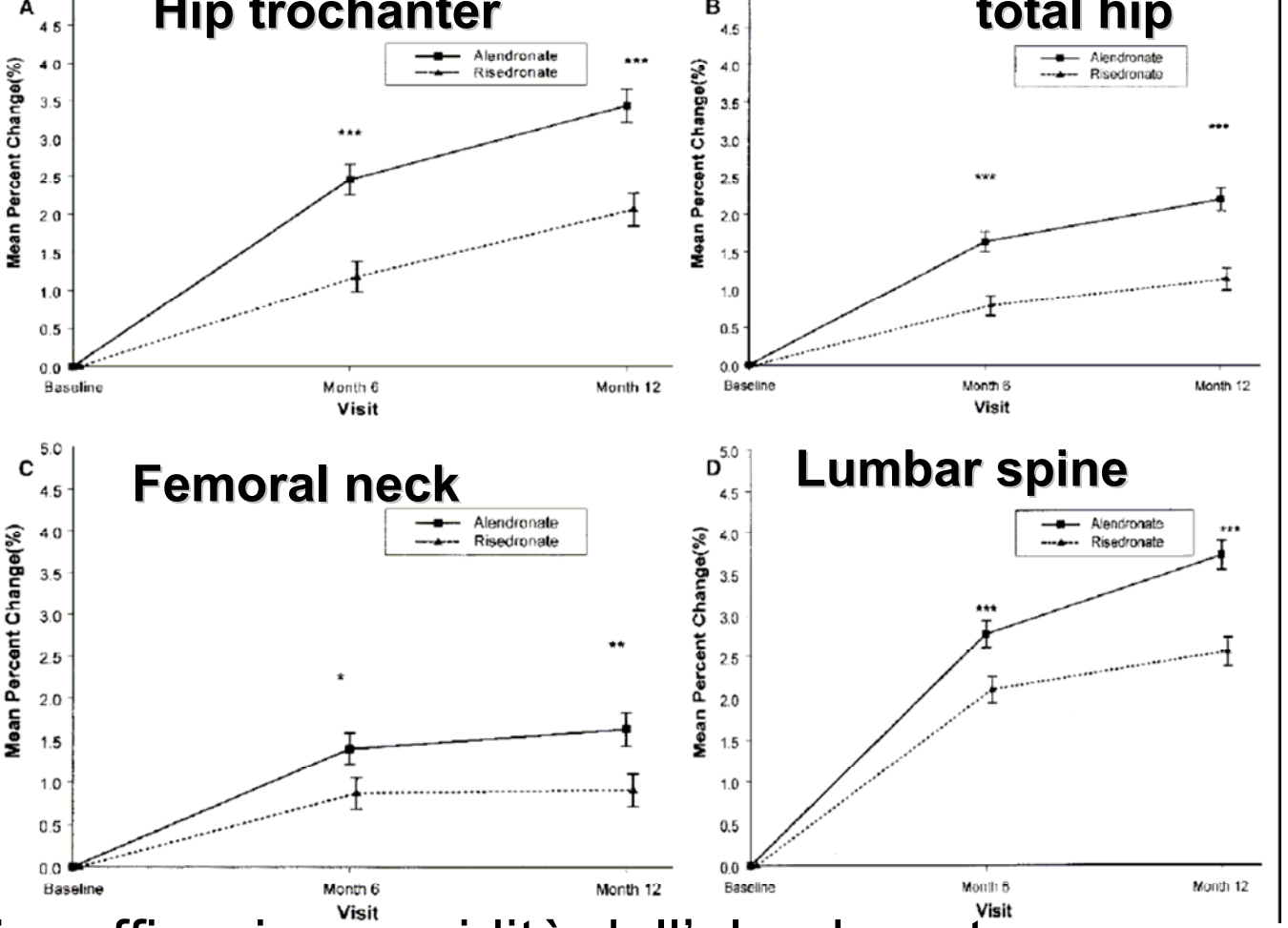
Treatment With Once-Weekly Alendronate 70 mg Compared With Once-Weekly Risedronate 35 mg in Women With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Double-Blind Study

STUDIO FACT

- **Outcome**: relative changes in BMD and bone turnover
- Donne in Postmenopausa con **Tscore <-2** in almeno un sito (total hip, hip trochanter, femoral neck, lumbar spine L1-L4) seguite per 1 anno
- Farmaci assunti a digiuno



J Bone Miner Res 2005;20:141–151



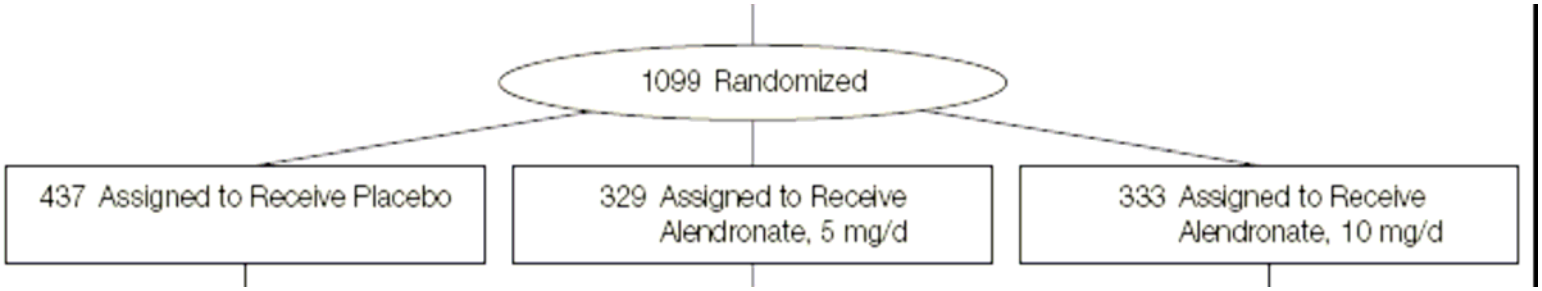
- Maggior efficacia e rapidità dell'alendronato
- End point surrogato: non dati sulla riduzione incidenza di fratture
- differenze in BMD e biomarkers correlate alla molecola o alle diverse dosi?

Durata della terapia?

Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment

The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial

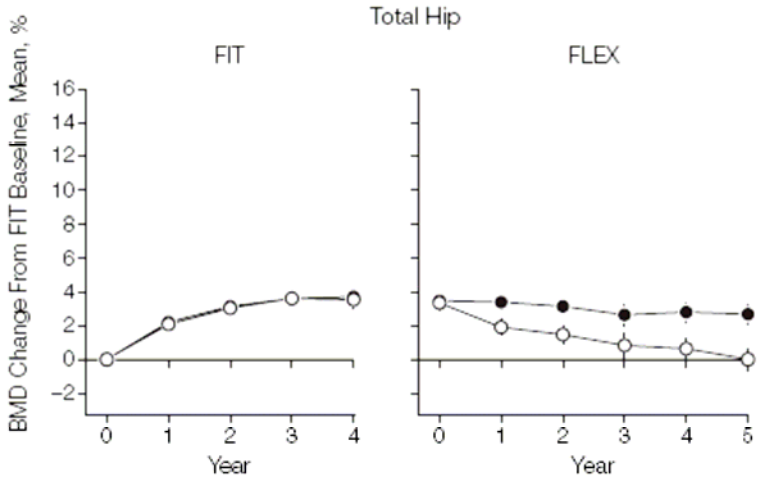
STUDIO FLEX



Razionale: bifosfonati rimangono nella matrice ossea per molti anni inattivi fino a quando non inizia una fase di riassorbimento: gli effetti benefici potrebbero durare anche dopo la sospensione della terapia

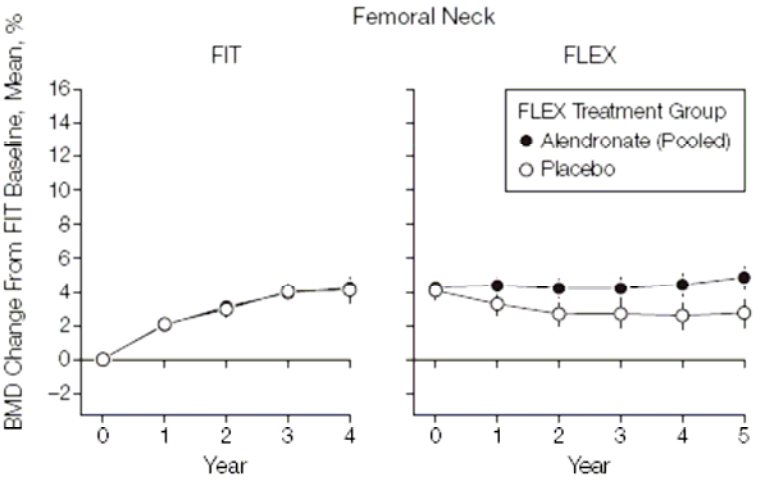
età media: 73 anni

JAMA. 2006;296:2927-293



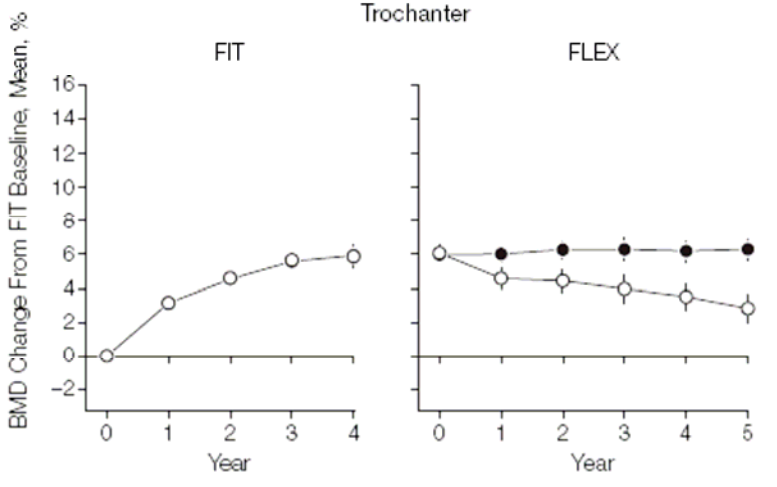
o.

Alendronate	662	660	658	656	460*	657	642	628	599	580	553
Placebo	437	435	436	432	297*	437	428	415	401	380	361



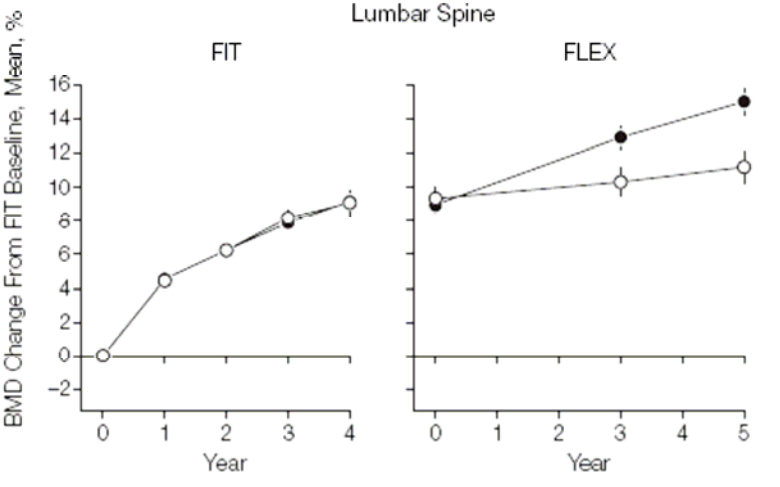
No.

Alendronate	662	660	658	656	460*	657	642	628	599	580	553
Placebo	437	435	436	432	297*	437	428	415	401	380	361



o.

Alendronate	662	660	658	656	460*	657	642	628	599	580	553
Placebo	437	435	436	432	297*	437	428	415	401	380	361



No.

Alendronate	648	648	647	645	449*	646			595		553
Placebo	431	429	430	426	293*	429			402		365

Table 3. Incidence of Fracture by Treatment Group

Fractures	Placebo, No. (%) (n = 437)	Pooled Alendronate, No. (%) (n = 662)	Relative Risk (95% Confidence Interval)*
Vertebral			
Clinical	23 (5.3)	16 (2.4)	0.45 (0.24-0.85)
Morphometric	46 (11.3)	60 (9.8)	0.86 (0.60-1.22)
Clinical			
Any	93 (21.3)	132 (19.9)	0.93 (0.71-1.21)
Nonspine	83 (19.0)	125 (18.9)	1.00 (0.76-1.32)
Hip	13 (3.0)	20 (3.0)	1.02 (0.51-2.10)
Forearm	19 (4.3)	31 (4.7)	1.09 (0.62-1.96)

*Adjusted for clinic and stratum.

Conclusioni:

- **Non differenze significative in incidenza di nuove fratture non vertebra**
- Riduzione di massa ossea (2-3% in 5 anni) nel gr placebo < rispetto a quella attesa per età (5-10%): **possibile effetto residuo anche dopo la sospensione.** Riduzione inferiore rispetto alla sospensione di altre terapie
- Non significatività sulle fratture: **riduzione della BMD nel gr placebo è graduale** : non sufficiente a causare un incremento dell'incidenza di fratture
- Non evidenza di aumento della fragilità ossea a lungo termine

Reazioni avverse e sicurezza dei bifosfonati

Disturbi del tratto gastrointestinale (esofagiti): per ontatto con la mucosa esofagea del farmaco se non assunto nella posizione orretta, rischio maggiore (di 1,7 volte) se coterapia con FANS. l'incidenza di venti avversi del TGS nei trial clinici di solito è simile nel gruppo trattato con lacebo

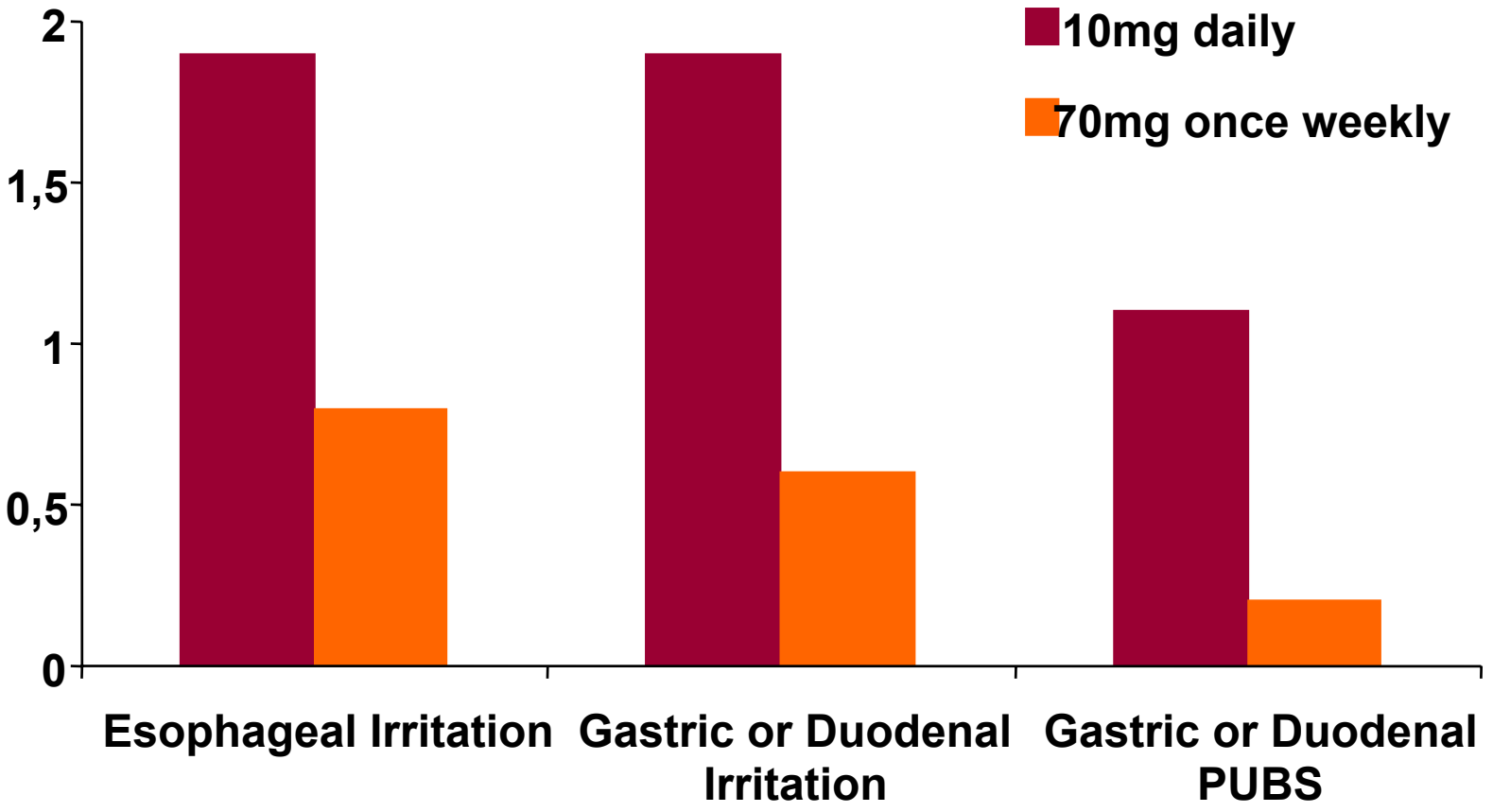
Tossicità renale(necrosi tubulare acuta): segnalata con cido zoledronico e.v. in pazienti neoplastici

Sindrome simil influenzale: artralgie, mialgie, brividi. utolimitantesi. Per bifosfonati ev. e orali. MECCANISMO:rapida e temporane berazione di citochine proinfiammatorie

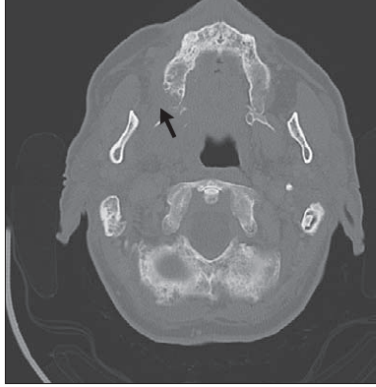
Ipocalcemia transitoria: Se viene meno l'iperprartiroidismo econdario indotto dal farmaco stesso

Problemi oculari (uveiti, scleriti, congiuntiviti)

Upper GI AEs by Selected Categories



Osteonecrosis of the Jaw — Do Bisphosphonates Pose a Risk?



- Prime segnalazioni nel **2003** dopo circa 10 anni di uso
- **95%** : con acido zoledronico ev ad alte dosi per 1,5-3 anni in neoplastici con M ossee (2-7%)
- terapia orale per osteoporosi: incidenza stimata 1 su 100000 pazienti/anno. In attesa di studi prospettici
- **Fattori predisponenti**:scarsa igiene orale, estrazioni dentarie, peridontiti, traumi, corticosteroidi
- **Meccansimo:** accumulo in un osso ad alto turnover e inibizione dei processi di riparazione e rimodellamento

NEJM 200

HORMONE REPLACEMENT THERAPY

•estrogeni riducono rischio di fratture vertebrali e non del 30% indipendentemente dalla BMD basale

•Dall'Women and Health Initiative Study: rischi >> dei benefici: aumento del 30% di incidenza di CHD, breast cancer e stroke

•Raccomandati solo per sdr da climaterio alla minima dose possibile per il minor tempo. NON PIU' RACCOMANDATI PER OSTEOPOROSI

Selective Estrogen-Receptor Modulators — Mechanisms of Action and Application

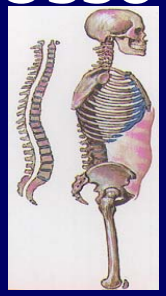
•Farmaci non steroidei che si legano al recettore degli estrogeni agendo da agonisti o da antagonisti a seconda del tessuto target

•Interesse derivò dalla dimostrazione degli effetti benefici della Terapia ormonale sostitutiva (Women Helath initiative) sul rischio di frattura

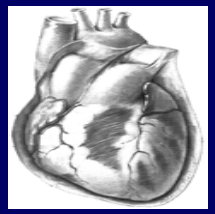
•Studi con **tamoxifene**: effetto sulla BMD ma non sul rischio di frattura

Agonista

Osso



CVS

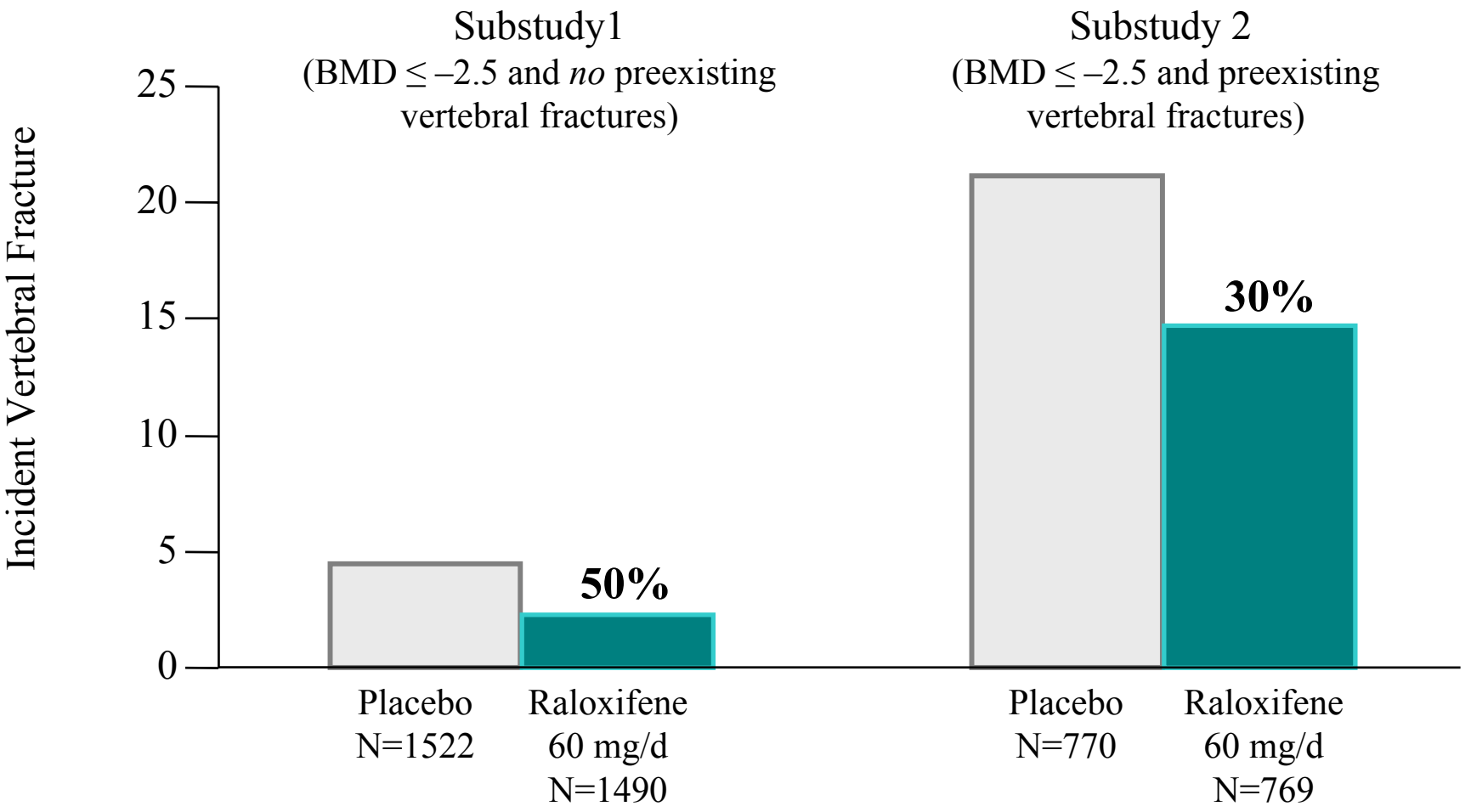


Antagonista

Seno

Utero

Raloxifene: Effect on Radiographic Vertebral Fractures (MORE)

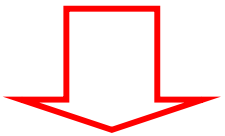


Raloxifene

RIDUZIONE DEL RISCHIO DI FRATTUTRE VERTEBRALI DEL **35-50%,** maggior affinità per ossa trabecolari.

•Effetto su fratture non vertebrali solo in analisi post hoc in chi aveva già severe fratture.

•Effetti collaterali: aumento di TVP (raro)



•Il raloxifene è un farmaco di prima scelta in donne ad alto rischio di frattura vertebrale per i suoi potenziali vantaggi su rischio di neoplasia mammaria e su assetto lipidico (*Grado A*).

•• Il raloxifene non è indicato nelle donne a rischio di frattura di femore o di tromboembolismo venoso (in generale in donne anziane).

X: Summary of Meta-Analyses of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis

NN CRANNEY, GORDON GUYATT, LAUREN GRIFFITH, GEORGE WELLS, PETER TUGWELL
LIFFORD ROSEN, THE OSTEOPOROSIS METHODOLOGY GROUP, AND THE OSTEOPOROSIS
ESEARCH ADVISORY GROUP

Effect on vertebral fractures

Intervention	No. of trials/patients	Relative risk (95% CI)	Relative risk *P* value	Heterogeneity *P* value
Calcium	5 (576)	0.77 (0.54–1.09)	0.14	0.40
Vitamin D	8 (1130)	0.63 (0.45–0.88)	<0.01	0.16
Alendronate (5–40 mg)	8 (9360)	0.52 (0.43–0.65)	<0.01	0.99
Etidronate (400 mg)	9 (1076)	0.63 (0.44–0.92)	0.02	0.87
Risedronate	5 (2604)	0.64 (0.54–0.77)	0.01	0.89
Calcitonin[a]	1 (1108)	0.79 (0.62–1.00)	0.05	n/a
Raloxifene	1 (6828)	0.60 (0.50–0.70)	0.01	n/a
HRT	5 (3117)	0.66 (0.41, 1.07)	0.12	0.86
Fluoride (4 yr)	5 (646)	0.67 (0.38, 1.19)	0.17	0.01

[a] Due to the potential for publication bias, we are presenting the estimate for the larger RCT estimate from the PROOF trial. The poo
imate for calcitonin from the PROOF trial and the three smaller studies combined is 0.46 (95% CI 0.25–0.87, $P = 0.02$, n = 1404).

Guyatt et al,Endocrine Reviews, 2002, 23(4):570–57

Effect on non-vertebral fractures

Intervention	No. of trials/patients	Relative risk (95% CI)	Relative risk *P* value	Heterogeneity *P* value
Calcium	2 (222)	0.86 (0.43, 1.72)	0.66	0.54
Vitamin D	6 (6187)	0.77 (0.57, 1.04)	0.09	0.09
Etidronate	7 (867)	0.99 (0.69, 1.42)	0.97	0.94
Alendronate (5 mg)	8 (8603)	0.87 (0.73, 1.02)	0.09	0.31
Alendronate (10–40 mg)	6 (3723)	0.51 (0.38, 0.69)	<0.01	0.88
Raloxifene	2 (6961)	0.91 (0.79, 1.06)	0.24	0.43
Calcitonin[a]	1 (1245)	0.80 (0.59, 1.09)	0.16	n/a
Risedronate	7 (12958)	0.73 (0.61, 0.87)	<0.01	0.81
HRT	6 (3986)	0.87 (0.71, 1.08)	0.10	0.57
Fluoride	5 (950)	1.46 (0.92, 2.32)	0.11	0.06

Due to the potential for publication bias, we are presenting the estimate for the larger RCT estimate from the PROOF trial. The poo
mate for calcitonin from the PROOF trial and the three smaller studies combined is 0.52 (95% CI 0.22–1.23, $P = 0.14$, n = 1481).

Discusso il ruolo dei SERM e HRT: non in grado di prevenire **fratture non vertebrali,** prevenute solo da alendronato e risedronato

Guyatt et al,Endocrine Reviews, 2002, 23(4):570–57

Indirizzare la terapia a seconda del paziente in base a

- **tipo di fratture che voglio prevenire**
- **modalità di assunzione**
- **bilancio rischi e benefici**
- **i valori del NNT e del NNH**

Drug	Vertebral fracture		Nonvertebral fracture
	NNT (95% CI) over 2 yr for low-risk population (risk untreated 0.12%)	NNT (95% CI) over 2 yr for high-risk population (risk untreated 2.88%)	NNT to prevent one fracture (95% CI) for high-risk population (risk untreated 8.65%)
Vitamin D	2252 (1515, 6944)	94 (63, 289)	Effectiveness not established
Alendronate	1790 (1507, 2455)	72 (61, 99)	24 (19, 37)
Etidronate	2252 (1042, 1488)	94 (62, 434)	Effectiveness not established
Risedronate	2315 (1812, 3623)	96 (75, 151)	43 (30, 89)
Raloxifene	2381 (1894, 3472)	99 (79, 145)	Effectiveness not established

Low-risk population defined by BMD

Altri farmaci

Frammento 1-34 dell'Ormone Paratirodeo (teriparatide)

•Produzione endogena continua o infusione continua ha effetti deleteri su ossa e muscoli perché aumenta il riassorbimento

•**Esposizione intermittente** induce la differenziazione dei progenitori osteobalstici e inibisce l'apoptosi degli stessi

•Somministrazione giornaliera sottocutanea (20 mcg o 40mcg/die): stimola rapidamente formazione ossea e aumenta la massa ossea

•effetto anabolizzante e non antiriassorbitivo

EFFECT OF PARATHYROID HORMONE (1-34) ON FRACTURES AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

Fracture Prevention Trial

Iniezione quotidiana di 20 mcg per 18 mesi

1637 donne con almeno una frattura vertebrale

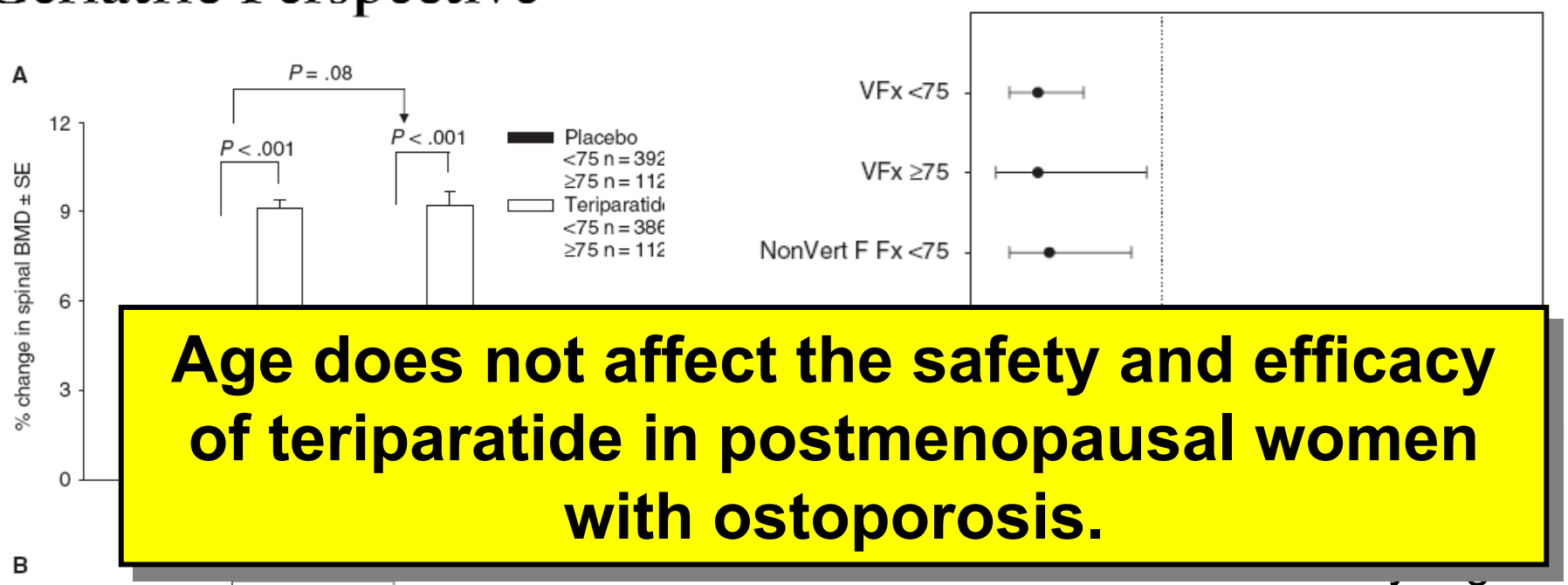
Riduzione del **65-70%** di incidenza di nuove fratture vertebrali e del **53%** di fratture non vertebrali da fragilità

aumento dose-dipendente della BMD

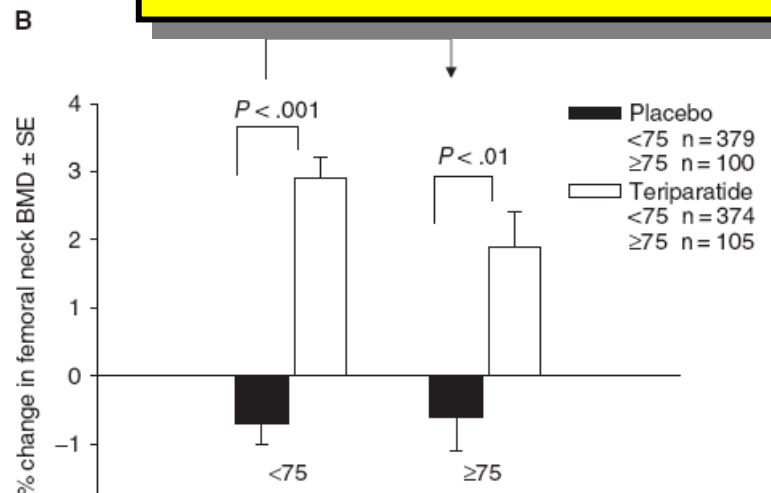
Nessun caso di osteosarcoma.

NEJM, Vol. 344, No. 19 May 10, 2001

Safety and Efficacy of Teriparatide in Elderly Women with Established Osteoporosis: Bone Anabolic Therapy from a Geriatric Perspective



Age does not affect the safety and efficacy of teriparatide in postmenopausal women with ostoporosis.



interactions for important treatment-emergent adverse events (TEAEs), including back pain, nausea, leg cramps, and dizziness.

J Am Geriatr Soc 54:782–789, 2006.

- **Effetti collaterali + frequenti**:

nausea, vertigini, dolori muscolari, ipotensione ortostaica

- alcuni casi di **osteosarcoma** in ratti trattatti con iniezioni quotidiane, incidenza dose-dipendente. Nessun caso nell'uomo
- Cautela in urolitiasi
- costo elevato
- **Controindicato** in Malattia di Paget, ipercalcemia, iperparatiroidismo primario, insufficienza renale, aumento non spiegato di fosfatasi alcalinia
- studi con follow-up non superiore a 2 anni: massima durata della terapia

Indicato in pazienti a più elevato rischio o "non-responsivi" ai farmaci anti-riassorbitivi (estrogeni, SERM o bisfosfonati).

Ranelato di stronzio

- Capostipite di una nuova generazione di farmaci: **DABA** (Dual Action Bone Agents).
- Lo Stronzio è un catione simile al Calcio. La biodisponibilità è del 19-27% e cala drasticamente con il cibo e con preparati a base di Calcio. Lo Stronzio viene assorbito a livello intestinale
- Lo Stronzio si lega all'osso (viene assorbito e incorporato in parte nei cristalli di idrossiapatite) e **aumenta (con un meccanismo non chiarito) la formazione dell'osso oltre che ridurne il riassorbimento**
- Gli incrementi densitometrici osservabili in corso di terapia sono in parte legati ad un artefatto (peso atomico dello stronzio superiore a quello del calcio).

STUDIO SOTI

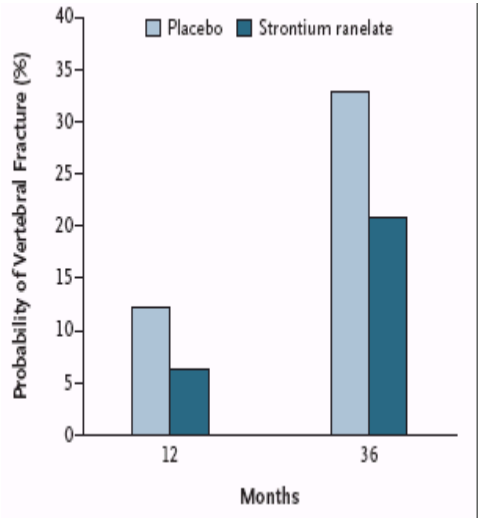
1649 donne in PM (età media 70 anni) con osteoporosi e almeno una frattura vertebrale

RANELATO di S. 2 g/die vs PLACEBO

follow up di 3 anni

END POINT: nuova frattura vertebrale sintomatica

Riduzione del Rischio Relativo del **41%** a 3 anni ***(RR = 0,59 con CI = 0,48 - 0,73)***



STUDIO TROPOS

5091 donne in PM (età media 77 anni) con osteoporosi

Ranelato di Stronzio 2 g/die vs Placebo,

follow up previsto 5 anni

END POINT: fratture non vertebrali

Riduzione del rischio del **16%** con RR = 0,84 (CI = 0.702 - 0,995)

Al limite della significatività.

Analisi post HOC: Solo in un sottogruppo di donne ad alto rischio di frattura dell'anca (età > 74 aa o T score del femore < -3)

La riduzione del rischio di frattura dell'anca stata del **36%** con RR = 0,64 (CI = 0,412 - 0,997)

N Engl J Med 2004;350:459-68.

Strontium Ranelate Reduces the Risk of Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women Eighty Years of Age and Older

Da un'analisi congiunta degli studi SOTI e TROPOS

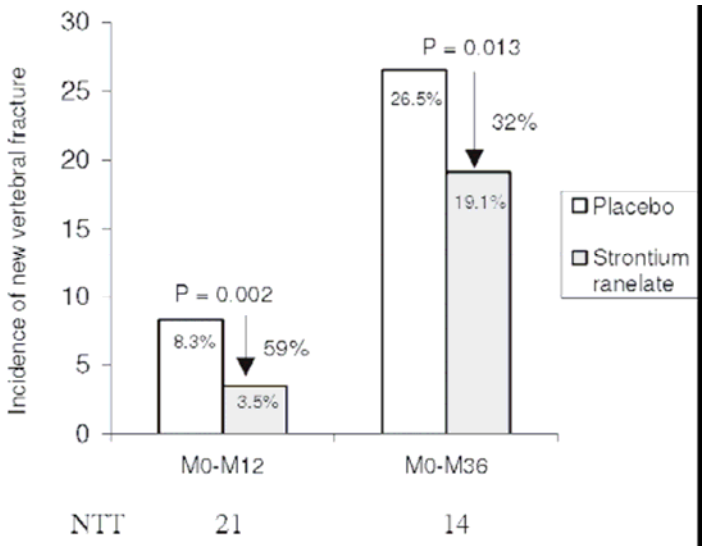


FIG. 2. Reduction of vertebral fracture risk with strontium ranelate in the elderly over 1 and 3 years in the ITT pooled population.

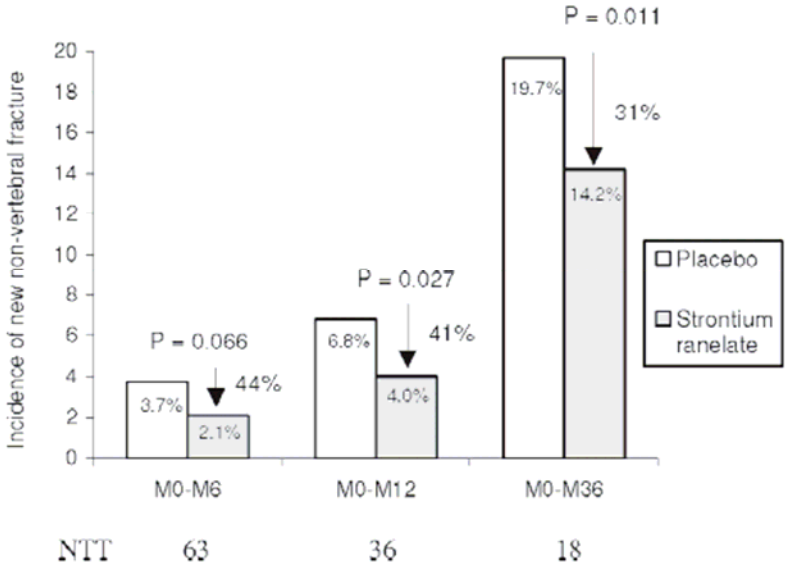


FIG. 3. Reduction of nonvertebral fracture risk with strontium ranelate in the elderly over 6 months and 1 and 3 years in the ITT pooled population.

è il primo farmaco anti-osteoporotico a dimostrare un'**efficacia** anti-frattura **anche nelle pazienti sopra gli 80 anni**

Seeman, J BONE MINER RES, 200

Quello che ancora non è noto …

- non ci sono studi disponibili di confronto con i bifosfonati, .
- In quanto tempo gli ioni di Stronzio vengono eliminati dall'osso dopo la sospensione del farmaco
- Dati di sicurezza: aumento della incidenza di **TVP** nelle pazienti trattate con Ranelato di Stronzio. Meccanismo non noto. (relative risk 1,2; CI=1.02-1,98)

Modalità di assunzione

- 1 bustina (2 g/die) sciolta in mezzo bicchiere d'acqua al dì
- Lontano dai pasti (assorbimento ridotto da latte, cibo e altri farmaci)
- controindicato in clearence della creatinina < 30ml/min
- effetti collaterali più frequenti. Nausea, diarrea all'inizio del trattamento

CALCITONINA

•ormone polipetidico endogeno: Inibisce il riassorbimento da parte degli osteoclasti

•calcitonina di salmone più potente di quella umana

•iniezione sc o spray nasale

•dati equivoci sia sull'effetto sulla BMD che sulla riduzione del rischio di fratture a fronte di costi molto elevati

Combination and sequential treatments

combination of two inhibitors of bone resorption : greater ncrease in BMD than either agent alone: **effect on fracture risk ot known**

Non responders to inhibitors of bone resorption, are good andidates for anabolic agents.

There was **no evidence of synergy** between PTH and lendronate

Inhibitor of resorption after PTH may maintain or even otentiate the skeletal benefit observed during PTH treatment

Osteoporos Int (2008) 19:399–428

Areas of uncertainty

Osteopenia

Table 1. WHO Diagnostic Categories of Bone Mineral Density.*

Diagnostic Category	Criterion
Normal	A value for BMD or BMC that is within 1.0 SD of the reference mean for young adults
Low bone mass (osteopenia)	A value for BMD or BMC that is more than 1.0 but less than 2.5 SD below the mean for young adults
Osteoporosis	A value for BMD or BMC that is 2.5 SD or more below the mean for young adults
Severe osteoporosis (established osteoporosis)	A value for BMD or BMC that is 2.5 SD or more below the mean for young adults in combination with one or more fragility (low-trauma) fractures.

- 36% di donne in post menopausa vs il 6% di donne con osteoporosi
- la prevalenza è talmente alta che l'incidenza osservata di fratture è maggiore che nel gruppo di donne osteoporotiche
- 33,6 milioni di americani-80% donne

N Engl J Med 2007;356:2293-30

Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering?

Dal 2003 al 2007 pubblicate serie di rianalisi post hoc degli studi sui principali farmaci antiosteoporotici per valutarne l'efficacia nelle donne osteopeniche

Treating those at risk of being at risk?

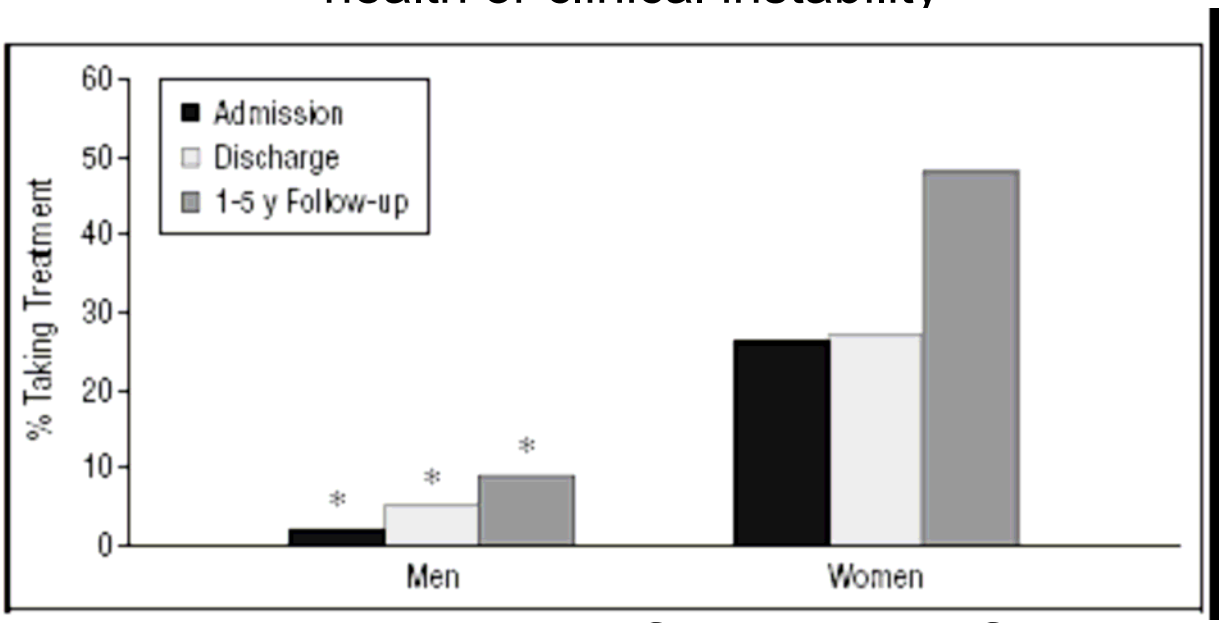
- criteri di inclusione discutibili: anche donne con pregresse fratture
- outcome scelti discutibili: incidenza di fratture mediante analisi morfometrica e non fratture con impattto clinico
- scarsa menzione degli effetti collaterali
- conflitto di interessi: la maggior parte delle rianalisi sponsorizzate dalle ditte produttrici

2008;336:126-129 *BMJ*

Undertreatment of Osteoporosis in Men With Hip Fracture

Fattori di rischio di sottotrattamento:

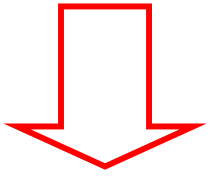
•higher levels of comorbidity,
•functional impairment,
•health or clinical instability



Alla dimissione dopo frattura di femore solo **6%**degli uomini riceve un trattamento vs il **31%** delle donne

Bone Mineral Density: limits

•Nonostante **buona specificità** (abilità nel predire il rischio di fratture) si caratterizza da **bassa sensibilità**



un valore di BMD normale
non significa assenza di
osteoporosi

Osteoporosis and Fractures
Missing the Bridge?

Bone strength
is a combination of both BMD and "bone quality."

•Uno dei tanti determinanti della resistenza dell'osso. Nessuna informazione sulle proprietà microstrutturali ("**bone quality**")

•BMD può essere **influenzato dalla dimensione dell'osso**, non riflette l'anisotropia della microarchitettura ossea

•i valori soglia diagnostici sono stati decisi **"arbitrariamente"** inizialmente per gli studi sperimentali, poi applicati nella pratica clinica per fare diagnosi

JAMA, March 26, 2008—Vol 299, No. 11

Chi sottoporre a screening?

LINEE GUIDA

per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi

SINOSSI

- Tutte le donne di età > 65 anni
- Tutti gli uomini di età > 70 anni con almeno un fattore di rischio
- uomini e donne di età inferiore solo in presenza di fattori di rischio (menopausa precoce, farmaci osteopenizzanti, magrezza, tabagismo)

Chi trattare allora?

Table 3. Relative Risk of Hip Fracture According to Key Clinical Risk Factors after Adjustment for Age and Bone Mineral Density.*

Risk Factor	Relative Risk (95% CI)
Prior fracture after age 50 yr	1.62 (1.30–2.01)
Body-mass index (20 vs. 25)	1.42 (1.23–1.65)
Previous or current use of systemic corticosteroids	2.25 (1.60–3.15)
Rheumatoid arthritis	1.73 (0.94–3.20)
Parental history of hip fracture	2.28 (1.48–3.51)
Current smoking	1.60 (1.27–2.02)
Alcohol intake >2 drinks daily	1.70 (1.20–2.42)

* Data are from Kanis et al.[16] Body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

"Treatment should be directed on the basis of **fracture probability**, rather than on a single BMD threshold"

Tha FRAX algorithm

Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application

•Modello di rischio elaborato da “megaanalisi” di dati epidemiologici di tutto il mondo condotte da un team dell’WHO, dirette da dott. Kanis

•permette di calcolare la probabilità di incorrere in una frattura a 10 anni

TABLE 3: Risk Factors Included in the WHO Fracture Risk Assessment Model

• Current age	• Use of oral glucocorticoid therapy
• Gender	• Secondary osteoporosis (e.g., rheumatoid arthritis)
• Personal history of a fracture	• Parental history of hip fracture
• Femoral neck BMD	• Current smoking
• Low body mass index (kg/m2)	• Alcohol intake 3 or more drinks/day

Ten year probability of osteoporotic fractures (%) according to BMI, the number of clinical risk factors (CRF) and age in women from Italy

Age = 80 years

Number of CRFs	BMI (kg/m^2)						
	15	20	25	30	35	40	45
0	24	20	17	15	12	10	8.8
1	36 (28-50)	30 (23-42)	26 (20-33)	22 (16-27)	18 (14-23)	15 (11-19)	13 (9.4-15)
2	49 (36-65)	43 (31-57)	37 (26-49)	31 (21-42)	26 (18-35)	22 (15-29)	19 (12-24)
3	62 (47-75)	57 (43-70)	50 (37-64)	44 (31-56)	37 (26-49)	32 (22-42)	27 (18-36)
4	72 (59-81)	69 (55-79)	64 (51-76)	57 (44-70)	51 (38-63)	44 (32-56)	37 (27-49)
5	80 (70-84)	78 (68-84)	76 (65-82)	70 (58-78)	64 (52-72)	57 (45-66)	50 (39-59)
6	84	84	84	80	75	70	63

Age = 85 years

Number of CRFs	BMI (kg/m^2)						
	15	20	25	30	35	40	45
0	26	23	21	18	15	13	11
1	38 (29-52)	34 (26-46)	30 (23-39)	26 (19-32)	22 (16-27)	18 (13-22)	15 (11-19)
2	51 (38-66)	46 (34-60)	42 (30-53)	36 (25-46)	30 (21-39)	26 (17-34)	22 (14-28)
3	63 (48-75)	59 (44-72)	55 (41-67)	48 (35-60)	42 (29-53)	36 (24-46)	30 (20-40)
4	72 (60-81)	70 (57-79)	67 (54-77)	61 (47-72)	54 (41-66)	47 (35-59)	41 (29-52)
5	78 (71-81)	78 (69-83)	77 (67-82)	72 (61-79)	66 (54-74)	60 (48-68)	53 (41-62)
6	79	82	83	80	76	71	65

Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective

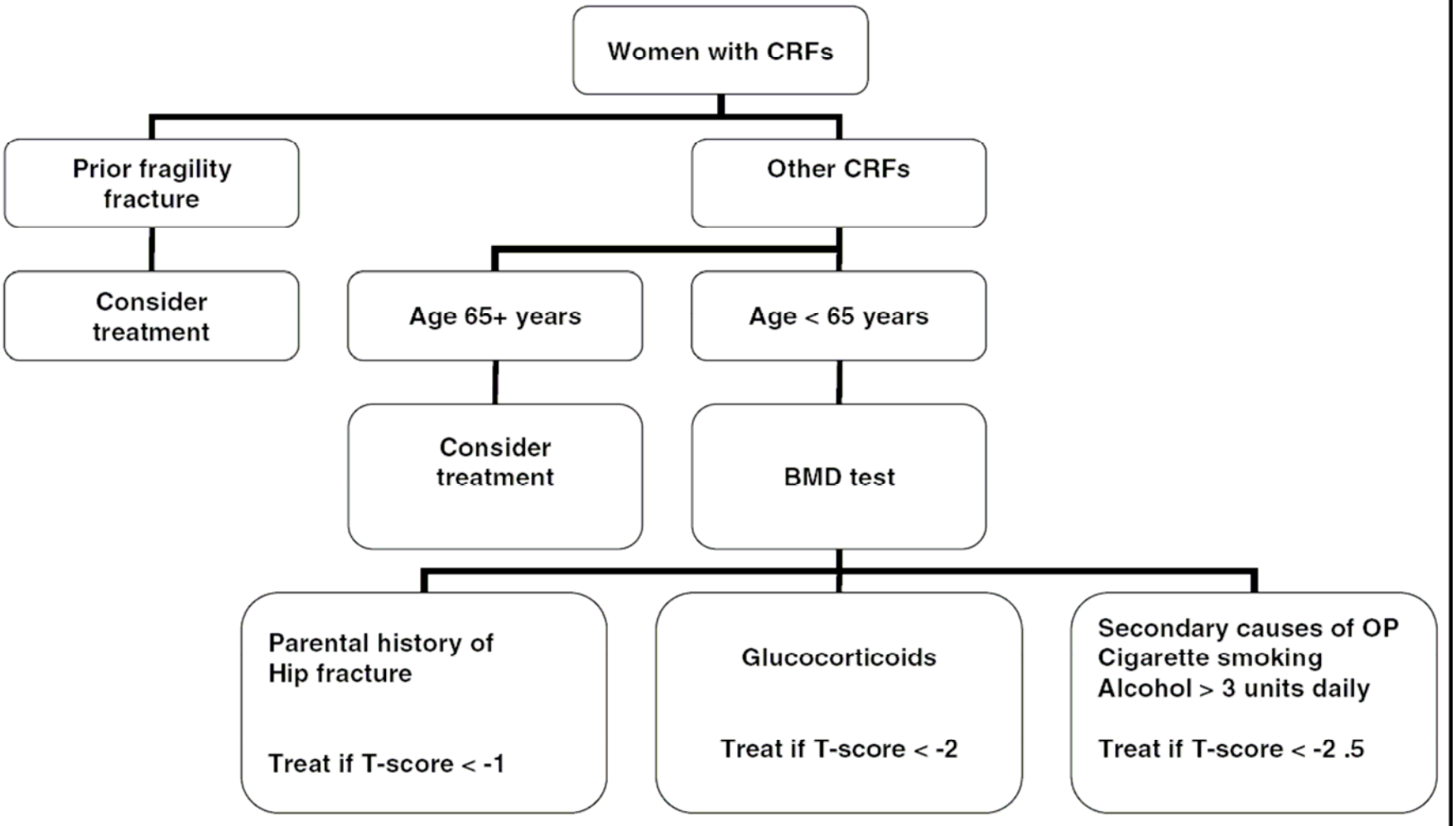
In base ad un'analisi di costo-efficacia:

soglia di intervento in US

Consider FDA-approved medical therapies based on the following:
o A vertebral or hip fracture
o A DXA hip (femoral neck or total site) or spine T score ≤ -2.5
o Low bone mass and a U.S.-adapted WHO 10-yr probability of a hip fracture ≥ 3% or probability of any major osteoporosis-related fracture ≥ 20%
o Patient preferences may indicate treatment for people with 10-yr fracture probabilities below these levels

Osteoporos Int. 200

In base ad un'analisi di costo-efficacia:
soglia di intervento in UK



lanagement algorithm in postmenopausal women based on an health economic analysis for the UK. (Adapted from [137])

RICAVATI DA DATI SVEDESI

LINEE GUIDA
per la diagnosi, prevenzione e terap
dell'osteoporosi
SINOSSI

Ha senso in prevenzione primaria ma mancano ancora studi di cost-effectivness

TABELLA 7.3

ALGORITMO PER LA STIMA DEL RISCHIO FRATTURA DI FEMORE A 10 ANNI

0,33 (età-anni)-4,31 (BMD hip T-score)-0,25 (BMI kg/m^2)-20,7

se fuma > 10 sigarette	+21%
se storia familiare per fx femore	+102%
se artrite Reumatoide	+46%
se pregresse fratture op a polso	+33%
se menopausa prima di 46 anni	+7%

L'*Algoritmo si riferisce a donne con un normale apporto di calcio e vitamina D (livelli sierici di 25OH vitamina D >12 ng/ml)*
Si assume che la paziente *non* abbia avuto pregresse fratture e non sia in terapia cortisonica (Nota 79).
Nelle pazienti con età > 85 anni il valore età va fissato a 85 anni (l'aumento del rischio oltre questa età *non* è ridotto dall'intervento farmacologico!).

Pertanto gli algoritmi qui riportati debbono essere intesi come strument temporanei in attesa della conduzione di studi ad hoc condotti in Italia.

In Italia?

Nota 79: rimborsabilità per pazienti con rischio a 10 aa> 20%

1. Soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento >3 mesi con dosi >5 mg die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi: acido alendronico, acido risedronico

2. Soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore;

3. Soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno <-4 (o <-5 per ultrasuoni delle falangi);

4. Soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno <-3 (o <-4 per ultrasuoni delle falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi: storia familiare di fratture vertebrali, artrite reumatoide e altre connettiviti, pregressa frattura osteoporotica al polso, menopausa prima dei 45 anni di età, terapia cortisonica cronica: acido alendronico, acido alendronico + vitamina D3, acido risedronico, acido ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio;

5. Soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe o con 2 fratture vertebrali severe e una frattura femorale prossimale. : teriparatide, ormone paratiroideo.

Nuove prospettive…

Regulatory pathways revealing new approaches
o the development of anabolic drugs for osteoporosis

Osteoporos Int
DOI 10.1007/s00198-008-0575-5

GRAZIE PER L'ATTENZIONE