

53° Congresso Nazionale SIGG

"L'Italia? non è un paese per vecchi...."

Firenze - 28 novembre 2008

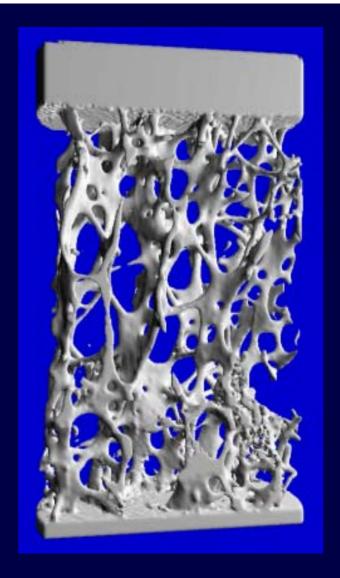
La terapia medica come cardine del corretto management dell'osteoporosi nell'anziano

Luigi Di Matteo

Direttore U.O.C. di Reumatologia – Pescara

S. di Specializzazione in Reumatologia -Università "G. d'Annunzio" Chieti/Pescara

Luciano Di Battista



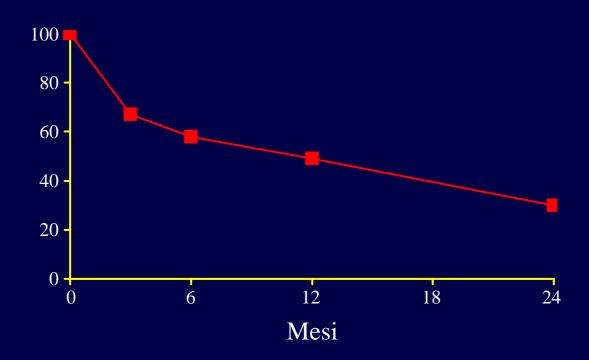


Linee guida - EBM

Pratica clinica

Rimborsabilità Aderenza

Aderenza alla terapia orale giornaliera con bisfosfonati (%)



Lombas C, et al. J Bone Miner Res 2001

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:

 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

Nota 79

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:

 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

ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3.

- ranelato di stronzio

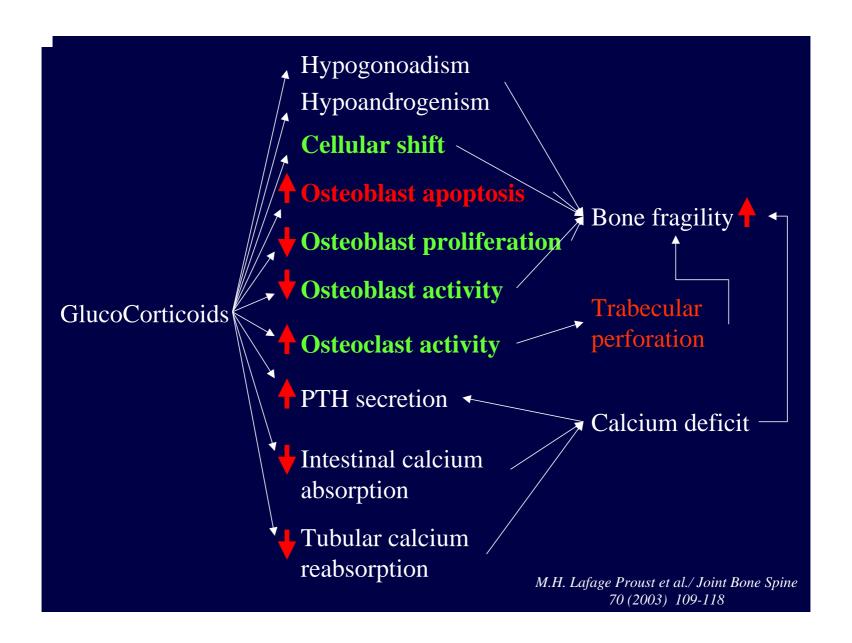
- teriparatide

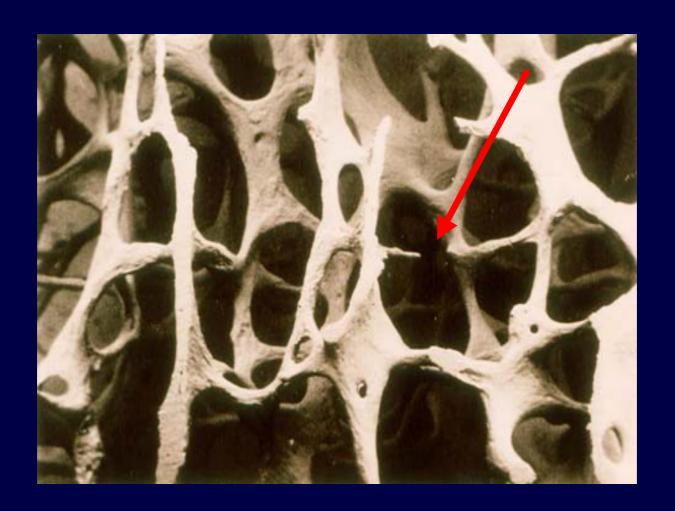
- ormone paratiroideo soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da allmeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali > 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolingabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o della Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

seriparatide, ormone paratiroideo

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D. ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del firmo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapentici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l' applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.





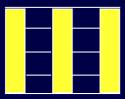
Le trabecole sono importanti per la solidità delle ossa: Teoria di Eulero delle interconnessioni

Ipotesi:

Volume 1 = Volume 2 materiali e dimensioni identiche

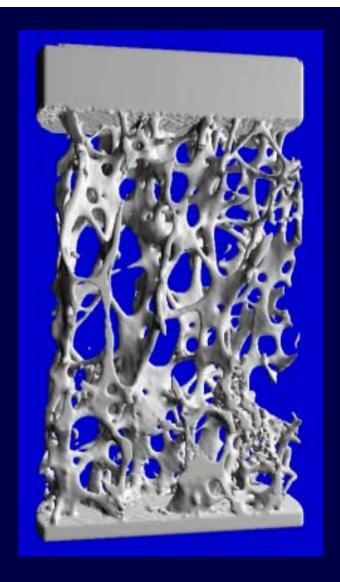
Struttura 1

Struttura 2

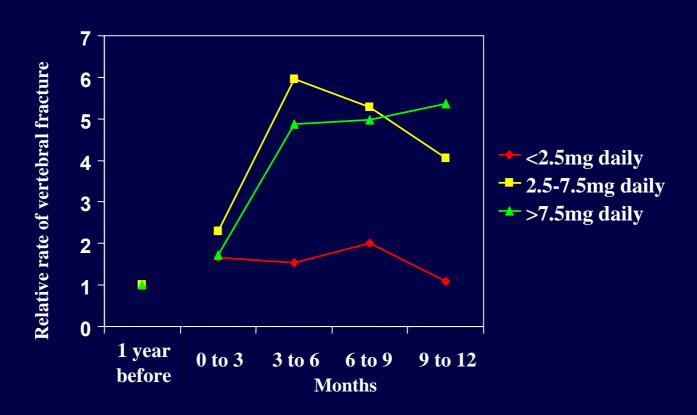




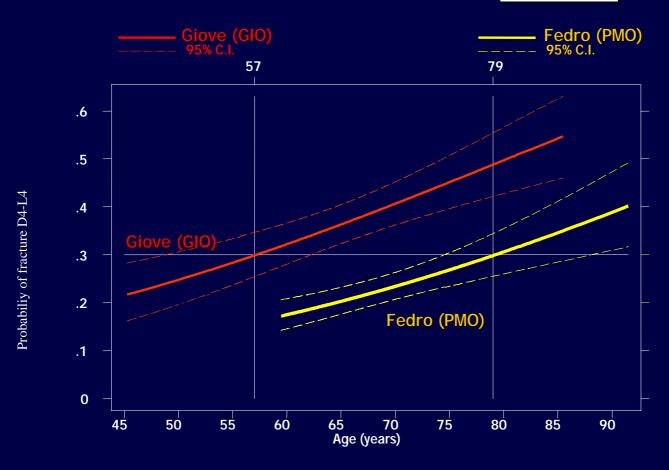
La struttura 1 è 16 volte più solida della struttura 2



Rapid increase in vertebral fracture risk in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis



La GIO invecchia l'osso di 20 anni



Angeli et al. JBMR, 2003

- Age
- Measurable
 - BMD
 - High bone turnover
 - Low body weight
- Lifestyle
 - Risk of falls
 - Smoking
 - Excessive alcohol consumption

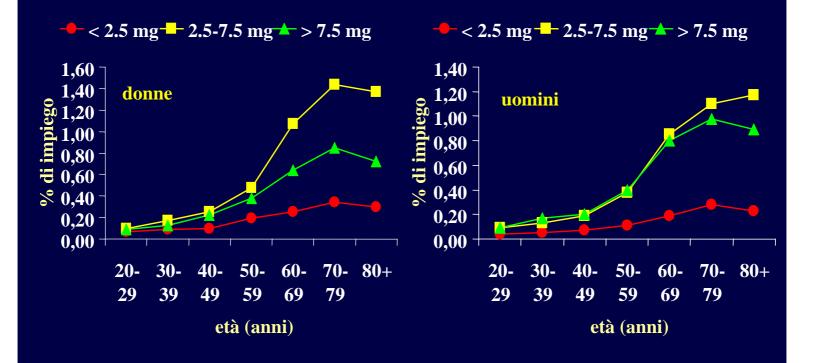
- Medical History
 - Prior fracture
 - Family history



- Age
- Measurable
 - BMD
 - High bone turnover
 - Low body weight
- Lifestyle
 - Risk of falls
 - Smoking
 - Excessive alcohol consumption

- Medical History
 - Prior fracture
 - Family history

Uso di corticosteroidi per sesso ed età

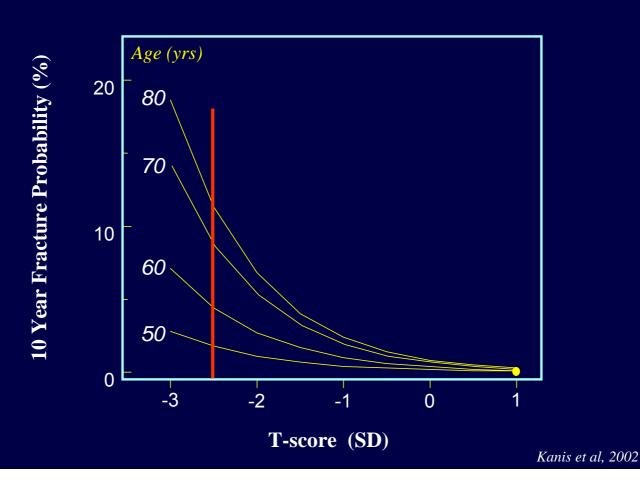


Van Staa TP et al, Q J Med 2000

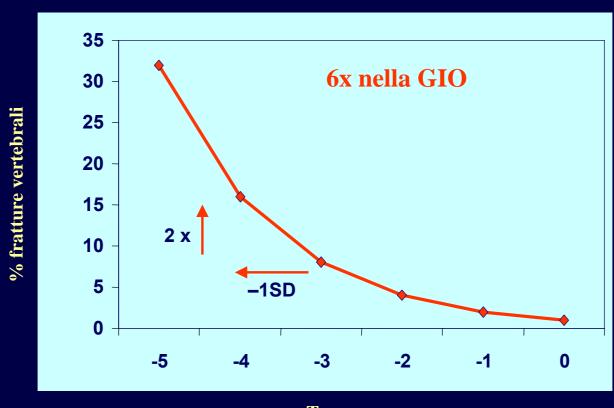
- Age
- Measurable
 - BMD
 - High bone turnover
 - Low body weight
- Lifestyle
 - Risk of falls
 - Smoking
 - Excessive alcohol consumption

- Medical History
 - Prior fracture
 - Family history
- Medication use
 - Corticosteroids

Quale fascia di età è più a rischio di GIO?



Perché la BMD non è una "discriminante" nella nota?

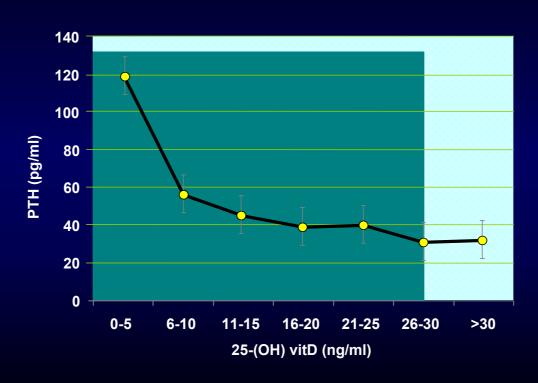


T-score

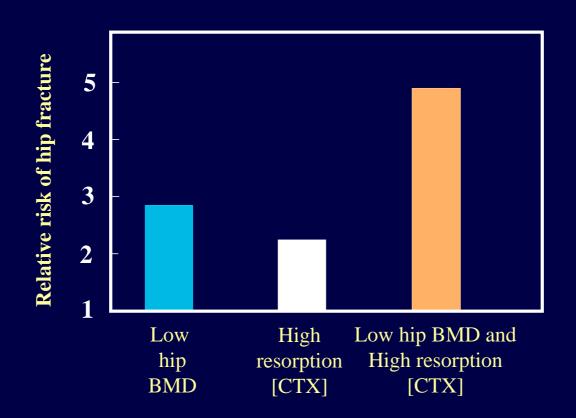
- Age
- Measurable
 - BMD
 - High bone turnover
 - Low body weight
- Lifestyle
 - Risk of falls
 - Smoking
 - Excessive alcohol consumption

- Medical History
 - Prior fracture
 - Family history
- Medication use
 - Corticosteroids

Ipovitaminosi D ed iperparatiroidismo secondario nell'anziano

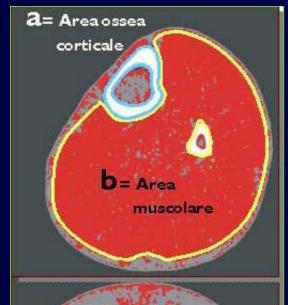


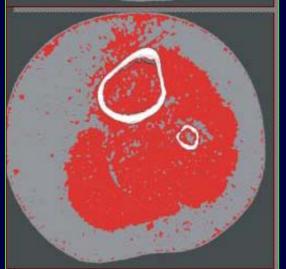
High Bone Resorption and Low BMD are Independent Risk Factors for Hip Fracture



- Age
- Measurable
 - BMD
 - High bone turnover
 - Low body weight
- Lifestyle
 - Risk of falls
 - Smoking
 - Excessive alcohol consumption

- Medical History
 - Prior fracture
 - Family history
- Medication use
 - Corticosteroids





Miopatia-sarcopenia da steroidi



Sarcopenia ed osteoporosi (secondo Harold-Frost)

the pathogenesis of osteoporosis. | Bone Miner Res 7: 253-261

- Age
- Measurable
 - BMD
 - High bone turnover
 - Low body weight
- Lifestyle
 - Risk of falls
 - Smoking
 - Excessive alcohol consumption

- Medical History
 - Prior fracture
 - Family history

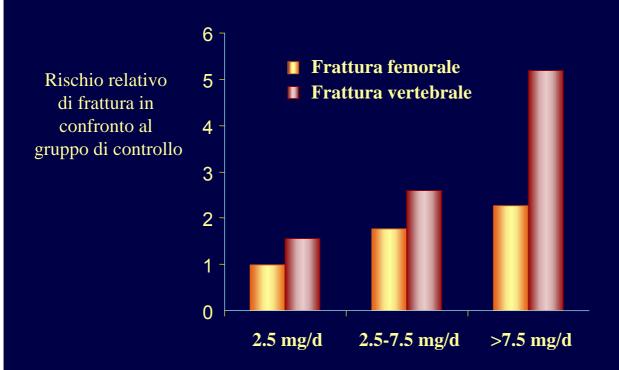
Glucocorticoid and Risk of falling

- ✓ increased risk
 - Naganathan V et al, Arch Intern Med, 2000
- ✓ increased levels of frailty, physical inactivity, and immobility
 - Cooper C et al, Ann Rheum Dis, 1995



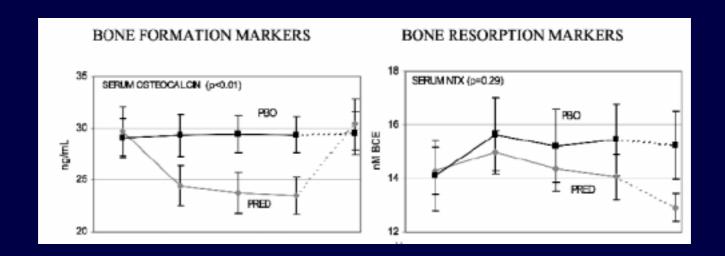
Osteoporosi da Glucocorticoidi

RISCHIO DI FRATTURA E DOSE DI GLUCORTICOIDI

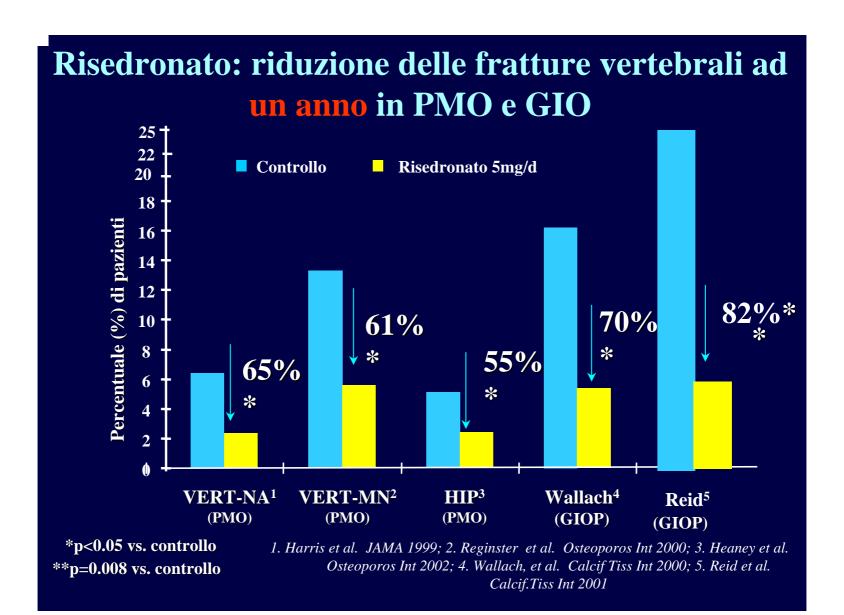


Relative risk of fracture by dosages of corticosteroids of prednisolone. van Staa TP, et al, 1998.

Effect of low-dose prednisone (5 mg daily)



| Anticatabolici | |
|----------------|---------------------------------|
| | Risedronato |
| | Alendronato |
| | Ibandronato |
| | Raloxifene |
| | Estroprogestinici |
| | Anabolici |
| | Teriparatide |
| | Azione bimodale |
| (. | Dual Action Bone Agents - DABA) |
| | Ranelato di stronzio |



Alendronato e GIO

Su 234 pazienti dopo un anno di terapia con alendronato:

- ❖ Incremento della BMD da 2.8 a 3.9
- **❖** Riduzione dell'NTX del 60%
- * Riduzione della fosfatasi alcalina del 25%
- * Riduzione del rischio di frattura vertebrali 38%

Nell'estensione dello studio la riduzione del rischio di frattura è risultata significativa a 2 anni (80%)

Raccomandazioni A.C.R.

(American College of Rheumatologist – ad hoc committee on G.I.O.)

• G.I.O. porta ad una <u>RAPIDA</u> perdita d'osso

• Terapie raccomandate: alendronato e risedronato

• <u>Efficacia</u>: Risedronato (dati di riduzione fratture entro 1 anno)

Alendronato (dati di riduzione fratture entro 2 anni)

Quanto ci costa un corretto approccio all'Osteoporosi da steroidi?

Non esistono evidenze epidemiologiche che gli steroidi siano fattori dell'UP.

Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di H2-bloccanti, inibitori della pompa protonica o misoprostolo per la prevenzione del danno gastrico intestinale da steroidi.

(Consensus Conference dell'American College of Gastroenterology 1996).

(Conn H.O. J. Intern Med 1994)



Costo mensile di un trattamento con alendronato = 22,51 €

Costo mensile di un trattam. con inibitori di pompa = 17,00 €

| Nota 79 |
|---|
| La prescrizione a carico del SSN è liminan alle seguenti condizioni di rischio: - 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 ac. alendronico, ac. risultonico, ac. alendronico + vitamina D.J. |
| soggetti con pregresse frattuse osteoporotiche vertebrali o di femore soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcarro e - 4 (n e - 5 rer ultrasuorii falunzi) |

soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore

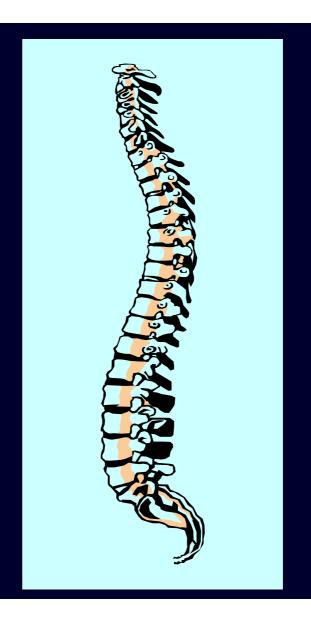
- storia familiare di frattare vertebrali
- artrite reumatoide e altre connettiviti
- ac. alendeonico - progressa frattura estroporotica al polso
- ac. risedronico - menopausa prima 45 anni di età
- ac. ibandronico - terapia cortisonica cronica

ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio.

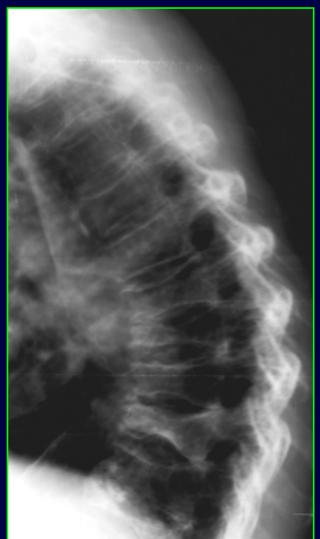
risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa terinaratide frattura vertebrale moderata-severa. Soegetti, anche se in precedenza mai trattati con eli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), omnone che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei maratiroideo corpi vertebrali > 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. seriparatide, ormone paratiroideo Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D. ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 te non ai suoi metaboliti ideossilati). La prevenzione delle frutture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l'applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrassoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.

Ci dobbiamo aspettare nuove fratture?

"Effetto domino"

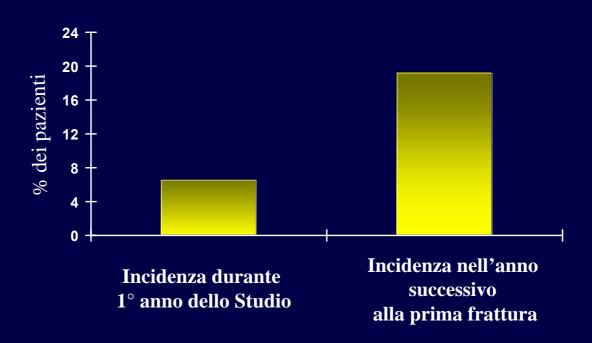






Rischio di frattura vertebrale nell'anno successivo ad una frattura

Il 20% dei pazienti fratturati si rifrattura entro 1 anno



Trattamento farmacologico

National Osteoporosis Foundation NOF.ORG

- ⇒ Precedenti fratture femorali e vertebrali (cliniche o morfometriche)
- ⇒ Altre fratture prevalenti e una bassa BMD (T-scoretra -1 e -2.5)
- \Rightarrow BMD T-score <-2.5
- ⇒ Donne e uomini di età ≥50anni con
 - bassa BMD (T-score tra -1 e -2.5, osteopenia) oppure
 - rischio di frattura femorale ≥3% a 10 anni oppure
 - rischio di frattura osteoporotica ≥20% a 10 anni.

BMD a livello della testa del femore, anca o colonna mediante DEXA Rischio di frattura calcolato sul modello di US adattato sulla base dell'algoritmo WHO (www.shef.ac.uk/FRAX)

Calcolo del rischio di frattura a 10 anni

Algoritmo per il calcolo del rischio di fratture vertebrali

1,12 (età-anni)-0.008 (età-anni)2-2,3 (BMD hip T-score)-0,24 (BMI kg/m2) -33

```
se fuma >10 sigarette +12%
se storia familiare per fx vertebrale +59%
se artrite Reumatoide +26%
se pregresse fratture op a polso +23%
se menopausa prima di 46 anni +27%
```

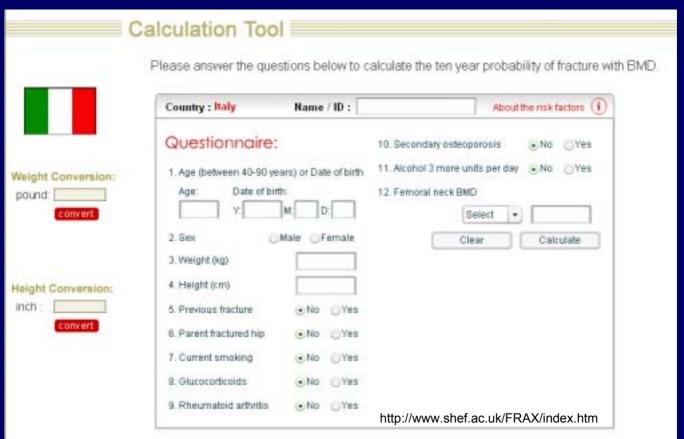
Algoritmo per il calcolo del rischio di fratture femorali

0,33 (età-anni)-4,31 (BMD hip T-score)-0,25 (BMI kg/m2)-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%
```

Calcolo del rischio di frattura a 10 anni

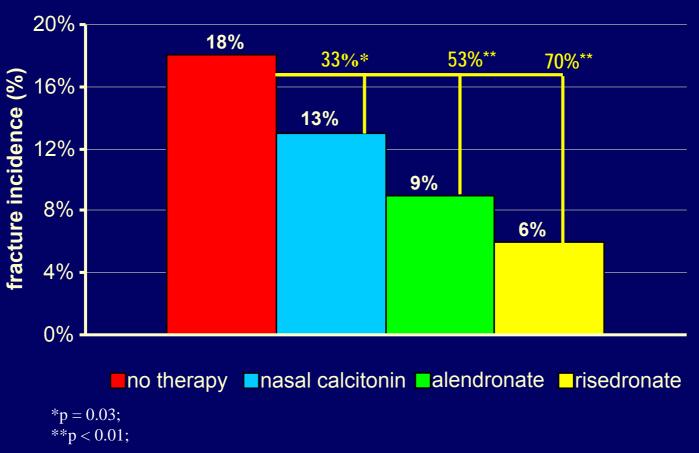
Algoritmo FRAX: The World Health Organization (WHO) fracture risck assessment tool



Evidence based medicine

Fratture vertebrali

Riduzione del rischio di ri-frattura vertebrale in corso di terapia con BP (1 anno)



| OSTEOPOROSIS THERAPY | BMD INCREASE (3 yr treatment) | VERTEBRAL FRACTURE RISK REDUCTION (3 yr treatment) |
|---------------------------------|-------------------------------|--|
| Raloxifene ^a | 2.6% | 50% |
| Ibandronate ^b | 5.2% | 62% |
| Risedronate ^c | 5.9% | 49% |
| Alendronate ^d | 8.8% | 48% |
| Strontium ^e | 14.4% | 49% |
| Teriparatide ^f 20 ug | 9.7% (21 mths) | 65% (21 mths) |
| 40 ug | 13.7% (21 mths) | 69% (21 mths) |

^{a.} Ettinger, et al. JAMA 1999; 282(7): 637-645

b. Chestnut, et al. J Bone Miner Res 2004; 19(8):1241-9

^{c.} Reginster, et al. Osteoporos Int 2000; 11: 83-91

d. Liberman, et al. NEJM 1995; 333(22): 1437-1443

e. Meunier P. et al, N Engl J Med; 350 (5):459–468 (2004)

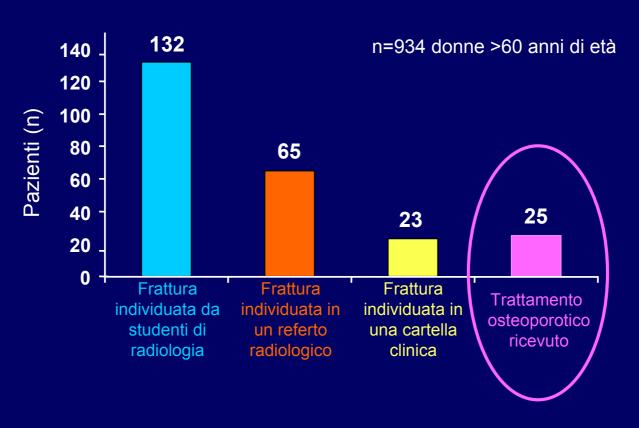
f. Neer R. et al, N Engl J Med; 344:1434-1441 (2001).

Quale strategia utilizzeremo nei nostri pazienti?



"L'importante è trattarli!"

Fratture osteoporotiche da compressione vertebrale – solo il 20% riceve un trattamento



Gehlbach et al. Osteoporos Int 2000; 11:577-582

L'osteoporosi maschile è una condizione chiaramente sottovalutata nella pratica clinica

Tra 1.654 pazienti (età > 50 anni) ricoverati in ospedale per una frattura conseguente a una caduta: ~ 50% frattura all'anca, a 1 anno

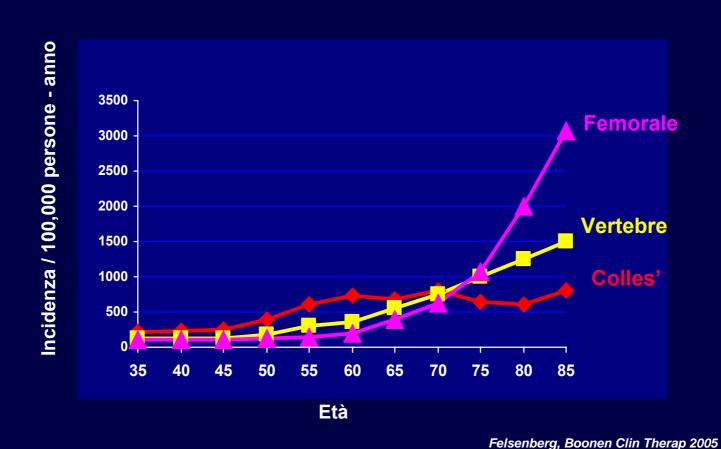
Solo il 5% dei maschi hanno ricevuto una prescrizione di farmaci per l'osteoporosi

Perché un farmaco piuttosto che un altro?

- 1) Aderenza (Compliance + Persistence)
- 2) Tollerabilità
- 3) Fratture non vertebrali
- 4) Costi e note

Rilevanza delle fratture non vertebrali (in particolare del femore)

Età come fattore di rischio fratturativo



IOF call to action



A call to action!

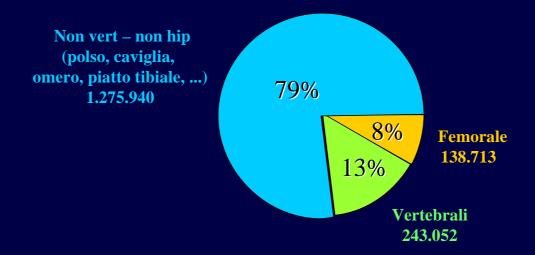
Every 30 seconds someone in the European Union suffers a hip fracture as a result of osteoporosis

It is never too late!

Numero di fratture da fragilità: popolazione Italiana

Dati ESOPO¹, Proiezione sulla popolazione italiana dati ISTAT 2001, 11.000 Donne in postmenopausa

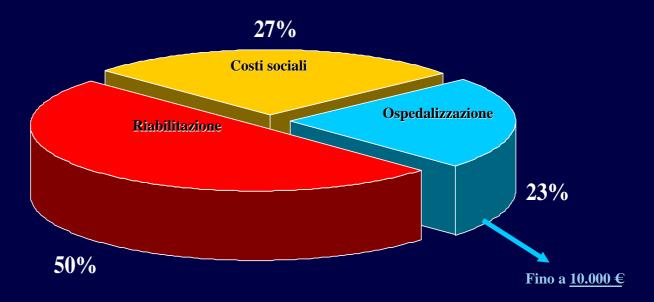
Fratture totali: 1.657.705



Le fratture non-vertebrali e femorali rappresentano l'87% delle fratture totali

Costi sociali delle fratture femorali

Proiezione ISTAT n. fratture femorali in Italia: > 100.000 / anno



Un anno dopo la frattura:

20-25% muore

20-30% rimane in casa di riposo

25-40% disabile

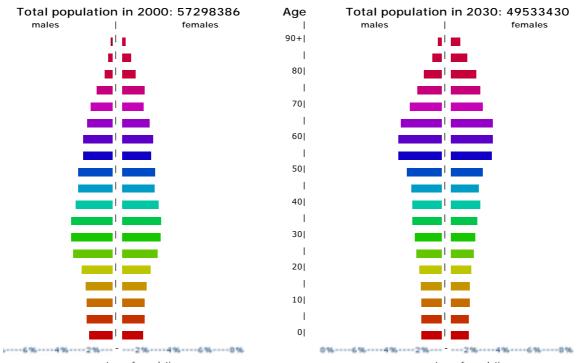
10% nel peri/post operatorio

Crepaldi, ASBMR 2004 Johnell, Osteop Int 2004 Kanis, Bone 2003 Cooper, Am J Epid 1997 March L. Sydney health report1996



AGEING IN ITALY

YEARS 2000 and 2030



percentage of population

percentage of population



B) I farmaci anti-osteoporotici saranno egualmente efficaci sia sulle fratture vertebrali che non vertebrali?

A differenze molecolari possono corrispondere differenti effetti clinici





Evidence based medicine

Fratture non vertebrali e femorali

Premessa

- Gli studi registrativi con bisfosfonati orali giornalieri non sono stati disegnati per dimostrare l'efficacia sulle fratture non vertebrali.
- Gli studi riportano le fratture non vertebrali come end point secondari o eventi avversi.
- Le % di fratture non vertebrali sono influenzate da fattori intrinseci ed estrinseci che configurano un rischio eterogeneo nelle diverse popolazioni trattate.
- Vi e' una grande variabilità del punteggio T della BMD al basale, fratture vertebrali preesistenti, livelli di vitamina D ect.
- Per le fratture di femore la potenza statistica e' talora inadeguata

Non-vert efficacy data

| Trial and | Risedronate | Alendronate | Ibandronate |
|---------------------------|--|--|--|
| primary objective | Riseuronate | Alendronate | |
| RCT, HIP fx | 30% hip fx reduction in overall 60% in high risk population HIP study – NEJM 2001 | - | - |
| | n= 9331, hip fx studied <u>233</u> | | |
| RCT, | 39% nonvert fx reduction | 20% nonvert fx reduction | ns nonvert fx reduction |
| morphometric vertebral fx | | 51% hip fx reduction | |
| | VERT study – JAMA 1999 n= 1641, nonvert fx studied <u>85</u> | FIT 1 study – Lancet 1996 n= 2027, non vert fx studied <u>270</u> hip fx studied <u>33</u> | BONE study – JBMR 2004 n= 1952, nonvert fx studied <u>139</u> |
| Pooled studies | 59% nonvert fx reduction | 36% nonvert fx reduction | 69% nonvert fx reduction |
| / subgropus | (analysis of high risk population from VERT studies pooled) | (analysis of high risk pop. from FIT studies pooled) | (analysis of high risk pop. from BONE study) |
| | Harrington study – CTI 2004 n= 1172, nonvert fx studied <u>57</u> | FIT 1+2 study – JCEM 2000 n= 3658, nonvert fx studied <u>210</u> | BONE study – JBMR 2004 n= 247, nonvert fx studied <u>24</u> |

Non-vert efficacy data

| Trial and primary objective | Risedronate | Alendronate | Ibandronate |
|--------------------------------------|---|---|--|
| RCT, HIP fx | 30% hip fx reduction in overall 60% in high risk population HIP study – NEJM 2001 n= 9331, hip fx studied 233 | - | - |
| RCT, morphometric vertebral fx | 39% nonvert fx reduction VERT study – JAMA 1999 n= 1641, nonvert fx studied <u>85</u> | 20% nonvert fx reduction 51% hip fx reduction FIT 1 study – Lancet 1996 n= 2027, non vert fx studied 270 hip fx studied 33 | NS nonvert fx reduction BONE study – JBMR 2004 n= 1952, nonvert fx studied 139 |
| Pooled studies / subgropus | 59% nonvert fx reduction (analysis of high risk population from VERT studies pooled) Harrington study – CTI 2004 n= 1172, nonvert fx studied 57 | 36% nonvert fx reduction (analysis of high risk pop. from FIT studies pooled) FIT 1+2 study – JCEM 2000 n= 3658, nonvert fx studied 210 | 69% nonvert fx reduction (analysis of high risk pop. from BONE study) BONE study – JBMR 2004 n= 247, nonvert fx studied 24 |

Non-vert efficacy data

| Trial and primary objective | Risedronate | Alendronate | Ibandronate |
|--------------------------------------|---|---|--|
| RCT, HIP fx | 30% hip fx reduction in overall 60% in high risk population HIP study – NEJM 2001 n= 9331, hip fx studied 233 | - | - |
| RCT, morphometric vertebral fx | 39% nonvert fx reduction VERT study – JAMA 1999 n= 1641, nonvert fx studied <u>85</u> | 20% nonvert fx reduction 51% hip fx reduction FIT 1 study – Lancet 1996 n= 2027, non vert fx studied 270 hip fx studied 33 | BONE study – JBMR 2004 n= 1952, nonvert fx studied 139 |
| Pooled studies / subgropus | 59% nonvert fx reduction (analysis of high risk population from VERT studies pooled) Harrington study – CTI 2004 n= 1172, nonvert fx studied 57 | 36% nonvert fx reduction (analysis of high risk pop. from FIT studies pooled) FIT 1+2 study – JCEM 2000 n= 3658, nonvert fx studied 210 | 69% nonvert fx reduction (analysis of high risk pop. from BONE study) BONE study – JBMR 2004 n= 247, nonvert fx studied 24 |

Hip efficacy data

| Trial and primary objective | Risedronate | Alendronate | Ibandronate |
|--------------------------------------|--|--|---|
| RCT, HIP fx | 30% hip fx reduction in overall 60% in high risk population HIP study – NEJM 2001 n= 9331, hip fx studied 233 | - | - |
| RCT, morphometric vertebral fx | 39% nonvert fx reduction | 20% nonvert fx reduction 51% hip fx reduction | NS nonvert fx reduction |
| | VERT study – JAMA 1999 n= 1641, nonvert fx studied <u>85</u> | FIT 1 study – Lancet 1996 n= 2027, non vert fx studied <u>270</u> hip fx studied <u>33</u> | BONE study – JBMR 2004 n= 1952, nonvert fx studied <u>139</u> |
| Pooled studies / subgropus | 59% nonvert fx reduction (analysis of high risk population from VERT studies pooled) | 36% nonvert fx reduction (analysis of high risk pop. from FIT studies pooled) | 69% nonvert fx reduction (analysis of high risk pop. from BONE study) |
| | Harrington study – CTI 2004 n= 1172, nonvert fx studied <u>57</u> | FIT 1+2 study – JCEM 2000 n= 3658, nonvert fx studied <u>210</u> | BONE study – JBMR 2004 n= 247, nonvert fx studied 21 (<u>24)</u> |

Hip efficacy data

| Trial and primary objective | Risedronate | Alendronate | Ibandronate |
|-----------------------------|--|--|---|
| RCT, HIP fx | 30% hip fx reduction in overall 60% in high risk population HIP study – NEJM 2001 n= 9331, hip fx studied 233 | - | - |
| RCT, | 39% nonvert fx reduction | 20% nonvert fx reduction | NS nonvert fx reduction |
| morphometric vertebral fx | | 51% hip fx reduction | |
| | VERT study – JAMA 1999 n= 1641, nonvert fx studied <u>85</u> | FIT 1 study – Lancet 1996 n= 2027, non vert fx studied <u>270</u> hip fx studied <u>33</u> | BONE study – JBMR 2004 n= 1952, nonvert fx studied <u>139</u> |
| Pooled studies | 59% nonvert fx reduction | 36% nonvert fx reduction | 69% nonvert fx reduction |
| / subgropus | (analysis of high risk population from VERT studies pooled) | (analysis of high risk pop. from FIT studies pooled) | (analysis of high risk pop. from BONE study) |
| | Harrington study – CTI 2004 n= 1172, nonvert fx studied <u>57</u> | FIT 1+2 study – JCEM 2000 n= 3658, nonvert fx studied <u>210</u> | BONE study – JBMR 2004 n= 247, nonvert fx studied 21 (<u>24)</u> |

Raloxifene data on non vertebral fractures MORE study

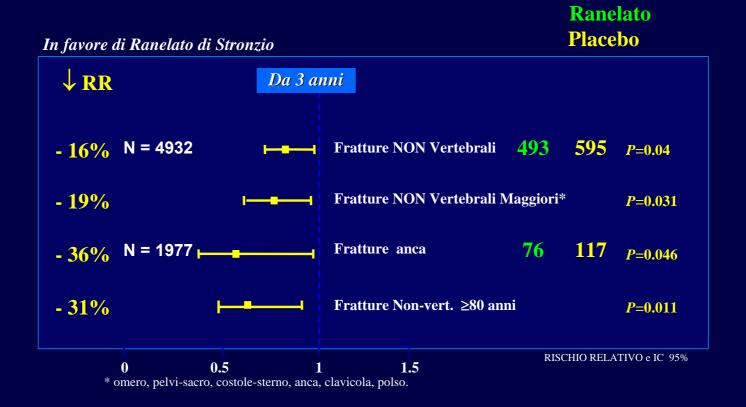
| | | | n=7705 |
|-----------------|---------|----------|--------|
| | Placebo | Raloxife | ene |
| Overall non-ver | t 9.3 | 8.5 | ns |
| wrist | 3.3 | 2.9 | ns |
| ankle | 1.1 | 0.7 | p<0.05 |
| hip | 0.7 | 0.8 | ns |

Overall non-vert significant only in subgroup (Delmas et al., Bone, 2003)

No hip fracture indication

Ettinger B et al. JAMA, 1999

Ranelato di Stronzio: Riduzione del rischio di Fratture NON Vertebrali e dell'anca



der enreughe to the community of

- soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno <-3 (o <- 4 per ultrasuoni 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 45 anni di età
 - terapia cortisonica cronica

- ac. ibandronico - terapia contisonica cronica - ac. alendronico + ac. alendronico ac. alendr

ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio.

- teriparatide

- ormone paratiroideo risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattara vertebrale moderata-severa, Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano con 3 o più fratture vertebrali sevene (diminizzione di una delle altezze dei corpi vertebrali > 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapettico, della darata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

seriparatide, ormone paratiroideo

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D. ricorrendo, ore dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 te non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del firmo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto ovitata. Per l' applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.

| Nota 79 | |
|--|--|
| La prescrizione a carico del SSN è liminan alle segaenti condizioni di rischio: - 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. ac, alendronico, ac, risulronico, ac, alendronico + vitamina D3. | |
| soggetti con pregresse frattare osteoporotiche vertebrali o di femore soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno <-4 (o <-5 per ultrasuteni falangi) soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno <-3 (o <-4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio assinativi | |

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 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa.

- ranelato di stronzio

 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 (alendronato,

teriparatide, ormone paratiroideo

- ormone paratiroideo che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali > 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale possimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi profungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per uno più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trence Bolzano.

seriparatide, ormone paratiroideo

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D. ricorrendo, ore dieta ed espesizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 te non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del firmo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l'applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.



34 PTH

extracellulare

intracellulare

591

Recettore del

PTH

Greater BMD Increases Do Not Mean Greater Fracture Reduction

| OSTEOPOROSIS THERAPY | BMD INCREASE (3 yr treatment) | VERTEBRAL FRACTURE RISK REDUCTION (3 yr treatment) |
|--------------------------|-------------------------------|--|
| Raloxifene a | 2.6% | 50% |
| Ibandronate ^b | 5.2% | 62% |
| Risedronate ^c | 5.9% | 49% |
| Alendronate ^d | 8.8% | 48% |
| Strontium ^e | 14.4% | 49% |
| Teriparatide f 20 ug | 9.7% (21 mths) | 65% (21 mths) |
| 40 ug | 13.7% (21 mths) | 69% (21 mths) |

^{a.} Ettinger, et al. JAMA 1999; 282(7): 637-645

b. Chestnut, et al. J Bone Miner Res 2004; 19(8):1241-9

^{c.} Reginster, et al. Osteoporos Int 2000; 11: 83-91

d. Liberman, et al. NEJM 1995; 333(22): 1437-1443

^{e.} Meunier P. et al, N Engl J Med; 350 (5):459–468 (2004)

f. Neer R. et al, N Engl J Med; 344:1434-1441 (2001).

La prescrizione a carica del SSN è limitata alle segmenti condizioni di rischia:

Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali > 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.



ac, alendronico, ac, alendronico » vitamina D3, ac, risedronico, ac, ibandronico, raloxifene, ranelato di ;

soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderara-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato,

teriparatide, ormone paratiroideo

paratiroideo

che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminuzione di una delle altezze dei corpi vertebrali > 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province auronome di Treno e Bolzano.

seriparatide, ormone paratiroideo

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D. ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 te non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del firmo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l' applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci. La prescrizione a carico del SSN è limitata alle segmenti condizioni di rischio:

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l' applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.

paratiroideo

che si presentano con 3 o più fratture vertebrali severe (diminazione di una delle altezze dei corpi vertebrali > 50% rispetto alle equivalenti altezze di corpi vertebrali adiacenti integri) o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi per non più di de uvolte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuare dalle Regioni e dalle Province autonome di Treno e Bolzano.

teriparatide, ormone paratiroideo

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D. ricorrendo, ore dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 te non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del firmo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto ovitata. Per l' applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.

La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.

Adeguato intake di calcio e vitamina D

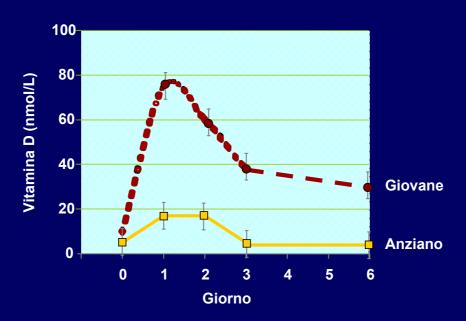
Assunzione giornaliera raccomandata

Calcio: almeno 1000-1200mg

Vitamina D: 800-1000 IU

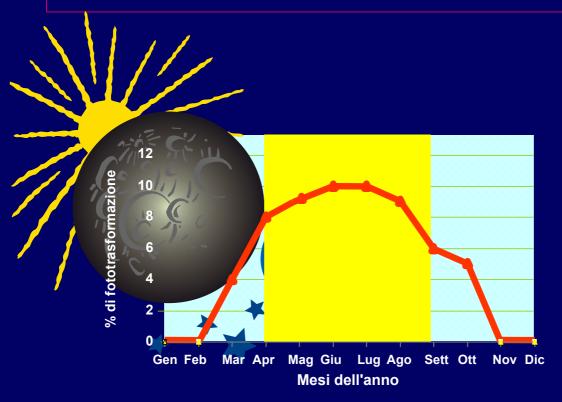
CONCENTRAZIONI DI VITAMINA D₃ IN RISPOSTA ALL'ESPOSIZIONE DI TUTTO IL CORPO AD UV

(Minima dose che provoca eritema)



Holick et al. Lancet 1989

% DI FOTOTRASFORMAZIONE DOPO 3 ORE DI ESPOSIZIONE SOLARE NEI DIVERSI MESI DELL'ANNO



Elevata frequenza di insufficienza di Vitamina D in Italia

- Isaia Adami et al. Osteoporosis International 2003
 "Prevalenza di Ipovitaminosi D in Italia tra le persone anziane"
 - --> ipovitaminosi 76%
 - --> ipovitaminosi grave 26% (popolazione anziana 60-80 anni)
- Rossini, M. et al. "Incidenza di Ipovitaminosi D nel nord" It. J. Miner. Electrol Metab. (1990);4:13-17
- van der Wielen, R.P.J. "Serum Vitamin D Concentrations among Elderly People in Europe" Lancet (1995);346:207-210
- > Bettica P. et al. "High Prevalence of Vitamin D deficiency among free-living postmenopausal women in Northern Italy" J. Bone Miner. Res. (1997);12:S218
- Caravella, P. et al. "Vitamin D Status in Elderly Institutionalized Patients" It. J. Miner. Electrol Metab. (1997);11:3

IL CALCIO

E' stato calcolato che in Italia gli anziani hanno un introito medio alimentare di calcio inferiore di circa il 37% rispetto all'ADR (Approccio Dietetico Raccomandato, pari a 1500 mg/die)

Isaia G. Osteoporosis Int 2000;11 (Supp2):149

VITAMINA D

Una ipovitaminosi D è presente in molti anziani, in particolare nei mesi invernali e in quelli ospedalizzati o ricoverati nei reparti di lungodegenza. 1

L'ipovitaminosi D è prevalente nei paesi del Sud Europa rispetto ai paesi Scandinavi, dove è frequente l'integrazione alimentare con vitamina D. ²

1 Romagnoli E. British J. Nutr. 19 2 Van der Wielen RPJ. Lancet 1995

IL CONCETTO DI NORMALITÀ DELLA 25-OH-VITAMINA D

> 30 ng/ml (70-90 nmol/l) = Normale

12-30 ng/ml (40-70 nmol/l) = Insufficiente

5-12 ng/ml (20-40 nmol/l) = Deficit- carenza

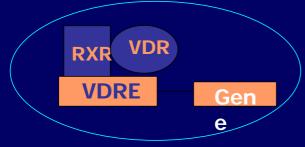
<5 ng/ml (<20 nmol/l) = Severa carenza

Carenza di Vitamina D Riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio Miopatia prossimale Se severa e prolungata Riduzione calcemia **Aumento PTH** Aumento del turnover osseo ed in particolare dell'attività di riassorbimento Disturbi dell'equilibrio **OSTEOMALACIA OSTEOPOROSI** Rischio di cadute Fratture

Vitamina D-Effetti sul Muscolo





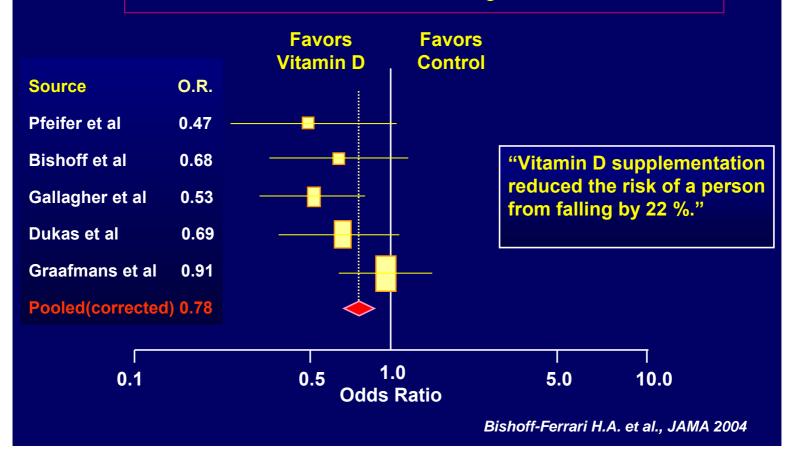


- ➤ Trasporto di P attraverso le membrane delle cellule muscolari
- ➤ Aumento della concentrazione di ATP

- VDR gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo e nella funzione muscolare
- 1,25(OH)2 D3 si lega al recettore nucleare VDR (Vitamine D Receptor)
- Il legame porta alla formazione di un eterodimero VDR-RXR (Retinoid X Receptor)
- Il complesso ha un'alta affinità per la sequenza VDRE (Vitamine D Response Elements)
- Si attiva la trascrizione dei geni target della Vit.D: geni coinvolti nel Modellamento osseo e nel trasporto di P

Grundberg et al. European Journal of Endocrinology 2004 Epstein. Drugs Aging 2006

Effect of Vitamin D on falls a meta-analysis



CALCIO + Vit D

La supplementazione di calcio e vit. D è in grado di ridurre la perdita ossea e di ridurre sostanzialmente il rischio di fratture non vertebrali nei soggetti con più di 65 anni di entrambi i sessi



PERCORSI ASSISTENZIALI INTEGRATI PER L'ANZIANO FRAGILE:

dalla Valutazione Multidimensionale alle Strutture Residenziali

Con l'egida della 966



Fracture Prevention with Vit D: Meta-analysis of RCTs

Bischoff-Ferrari HA, et al. JAMA. 2005; 293: 2257-64

- Data Source: MEDLINE amd Cochrane Controlled Register (1960-2005) and EMBASE (1991-2005)
- Only double blind RCTs or oral vitamin D with or without calcium
- Meta-analysis of 5 RCTs (n=9294) for hip fracture and 7 RCTs (n=9820) for nonvertebral fracture
- Vitamin D in doses of 700 to 800 IU/d : reduced risk of hip and nonvertebral fracture by 26%, as compared to calcium or placebo;
 400 IU was inadequate for fracture prevention

Fabbisogno di Vitamina D

➤ Il fabbisogno di vitamina D nel soggetto giovane e negli adulti è di 200-400 UI/die

Nell'anziano il fabbisogno aumenta a 800-1.000 Ul/die

Works in progress

- ✓ Auto-immune diseases prevention (multiple sclerosis, diabetes type 1)
- ✓ Cancer prevention (colon,breast)
- ✓ Hypertension prevention

khazai N,Judd SE et all,Curr Rheumatol 2008 P.Lips,ELSEVIER 2006

Eventi avversi comuni ai bisfosfonati

Tollerabilità renale

Tollerabilità cardiovascolare

Ipocalcemia

Guarigione ritardata

Necrosi avascolare

Osteonecrosi della mandibola (ONJ)

Tollerabilità oculare



Nel paziente anziano senza pregresse fratture, qual'é il principale fattore che orienta verso la decisione di iniziare una terapia per l'osteoporosi?

- 1 Età
- 2 BMD
- Presenza di comorbilità che aumenta il rischio di caduta
- 4 Trattamento cronico con corticosteroidi
- **5** Basso BMI
- 6 Ipomobilità



Quali sono i criteri di scelta del trattamento farmacologico per l'osteoporosi nel paziente anziano?

- 1 Efficacia sulle fratture vertebrali
- 2 Efficacia sulle fratture femorali
- 3 Efficacia sulla BMD
- Efficacia combinata su fratture vertebrali, non vertebrali e femorali
- Bapida riduzione del rischio fratturativo
- 6 Profilo di safety
- 7 Modalità di somministrazione



Dopo intervento di artroprotesi d'anca, quale tipo di management utilizzate nella pratica clinica quotidiana?

- 1 Riabilitazione funzionale
- 2 Supplementazione calcio+ Vit.D
- 3 Trattamento farmacologico con bisfosfonati
- 4 Risposta 1+2
- 5 Risposta 1+2+3



Nella vostra esperienza clinica qual'é il tempo medio di persistenza al trattamento per l'osteoporosi?

- 1 0-3 mesi
- 2 3-6 mesi
- 3 6-12 mesi
- 4 12-24 mesi
- 5 >24 mesi



Quale strategia applicate più comunemente per migliorare l'aderenza al trattamento farmacologico per l'osteoporosi?

- Ompleta informazione alla paziente su patologia, rischi, farmaci, safety e schemi posologici
- 2 Programmazione di visite periodiche
- 3 Pianificazione di esami DEXA periodici
- Personalizzazione del regime posologico in funzione del profilo della paziente



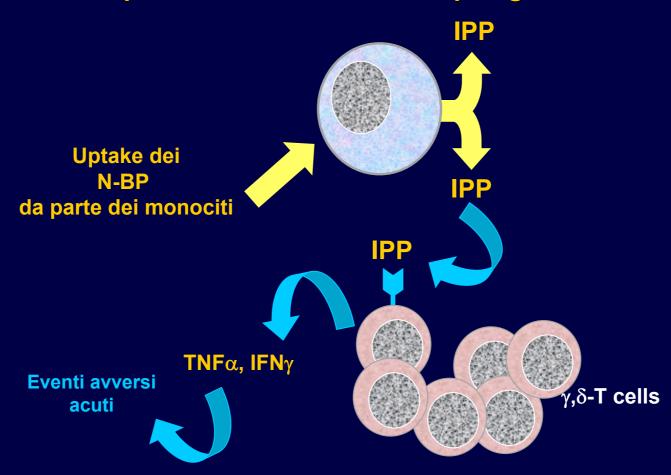
Eventi avversi comuni

Studio 2301: Eventi avversi più comuni (>10%)

| Evento | ZOL 5 mg (N = 3862) n (%) | Placebo (N = 3852) n (%) | |
|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|
| Totale pazienti con EA1 | 3688 (95.5) | 3616 (93.9) | |
| Mal di schiena | 933 (24.2) | 963 (25.0) | |
| Artralgia | 918 (23.8) | 785 (20.4) | |
| Piressia | 693 (17.9) | 176 (4.6) | |
| Ipertensione | 492 (12.7) | 477 (12.4) | |
| Mal di testa | 478 (12.4) | 310 (8.1) | |
| Infezioni tratto urinario | 468 (12.1) | 451 (11.7) | |
| Mialgia | 452 (11.7) | 143 (3.7) | |
| Nasofaringite | 435 (11.3) | 425 (11.0) | |
| Dolore alle estremità | 437 (11.3) | 383 (9.9) | |

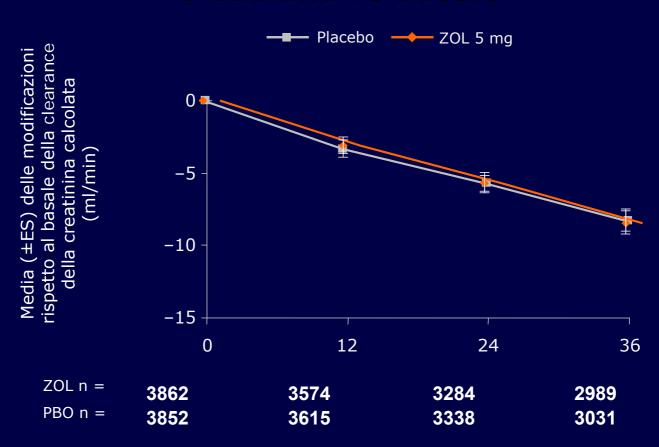
¹ Numero assoluto e percentuale di pazienti con uno o più EA durante lo svolgimento dello studio

Effetti collaterali ≤ 3 giorni dopo l'infusione: possibile meccanismo eziopatogenetico



Tollerabilità renale

Studio 2301: Modificazioni di *clearance* della creatinina vs basale



Miller P, et al. Poster presentato al: 7th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis; 28-31 Marzo 2007; Porto, Portugal. Poster P308.

Effetti renali transitori e di lieve entità a breve e a lungo termine dell'acido zoledronico

Effetti renali di breve termine

- La somministrazione di acido zoledronico può indurre modificazioni a breve termine della funzionalità renale
- La percentuale di pazienti con aumento della creatinina sierica è bassa
- Gli effetti sono transitori (27/31 pazienti si normalizzano entro 1 mese)
- In tutti i pazienti gli effetti scompaiono prima dell'iniezione annuale successiva

Effetti renali transitori e di lieve entità a breve e a lungo termine dell'acido zoledronico

Effetti renali di lungo termine

- Assenza di impatto cumulativo sulla funzionalità renale
- Assenza di differenza delle medie di clearance della creatinina calcolate per 3 anni
- Assenza di differenze nel numero di pazienti che nei 3 anni presentano una *clearance* della creatinina < 30 ml/min</p>
- Assenza di differenza di eventi renali confermati

Tollerabilità cardiovascolare

Eventi globali a carico del sistema cardiovascolare e ictus (2301)

| | Ac. Zoledronico 5mg | Placebo |
|-------------------------|---------------------|---------|
| EA+EAS | 5,90% | 4,98% |
| Fibrillazione e flutter | 50 | 20 |
| atriale (EASs) | (1,3%) | (0,5%) |
| Decessi per ictus | 20 | 11 |
| | (0,52%) | (0,29%) |
| Incidenti | 39 | 34 |
| cerebrovascolari | (1.01%) | (0,88%) |
| Infarto miocardio | 36 | 37 |
| | (0,93%) | (0,96%) |

Studio 2301: CV Expert Report-Conclusioni

- La frequenza reale di fibrillazione atriale non è certa, visto che il dato riportato è inferiore a quello riportato in letteratura per una popolazione simile
- Modeling results consistently show an increase in the risk of arrhythmic events with other factors independently contributing to a greater increase in risk including age, active coronary artery disease at baseline, and active tachyarrhythmia at baseline
- I pazienti randomizzati a zoledronato non hanno avuto un maggior rischio di morte cardiovascolare (da aggiudicazione)
- Ulteriori analisi sono necessarie per dimostrare se i risultati osservati nello studio 2301 siano dovuti al caso o costituiscano un reale segnale. Poichè la fibrillazione atriale è una comorbidità comune negli anziani (il target principale della terapia per l'OP), è necessario analizare i dati di altri trials sull'OP, per confermare o allontanare i dubbi

Studio 2301: improbabile relazione tra decessi per stroke e FA

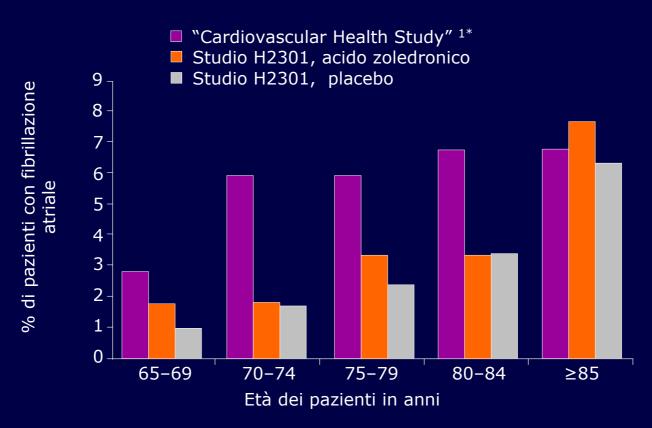
- Eccesso di decessi per stroke in pazienti trattati con ZOL vs controlli
- Gli esperti hanno concluso che ciò non è correlato alla frequenza di FA (EAS)
 - > Differenza non significativa nella mortalità globale
 - Solo 2/51 (3.9%) dei pazienti ZOL con FA/flutter atriale (EAS) è deceduto in modo temporalmente correlato a questo evento

Studio 2301: la FA (EAS) non è associata al timing dell'infusione

- 47/50 dei EASs FA nel gruppo ZOL sono avvenuti >30 giorni dopo l'infusione
 - Nessuna associazione con i sintomi post dose (entro 3 giorni dall'infusione)
 - Nessuna associazione con il cambiamento dei livelli di elettroliti post-infusione
- Frequenza di eventi per anno
 - Frequenza costante nel tempo nel gruppo ZOL
 - Declino nel tempo nel gruppo placebo

| FA EASs | ZOL 5 mg | PBO | | |
|---------|----------|-------|--|--|
| Anno 1 | 0.47% | 0.29% | | |
| Anno 2 | 0.53% | 0.17% | | |
| Anno 3 | 0.51% | 0.09% | | |

Percentuale di pazienti con fibrillazione atriale (confronto studio 2301 e popolazione sana)



^{*}Casi totali, rilevamenti ECGici e segnalazioni spontanee 1. Psaty BM, et al. *Circulation*. 1997;96:2455-2461.

Studio 2301 Sicurezza CV - Conclusioni

- La disparità di EAS dovuti a FA è probabilmente legata al caso più che al farmaco:
 - L'incidenza globale di FA e di stroke è comparabile tra i gruppi e sostanzialmente inferiore a quella attesa in una popolazione simile^{1,2}
 - > 47/50 (94%) dei EASs FA nel braccio ZOL si sono verificati > 30 giorni dopo l'infusione, quando il farmaco non è più in circolazione
 - Nessuno sbilanciamento tra i gruppi osservato negli ECGs di 559 pazienti registrati 9-11 gg dopo la terza infusione
 - La frequenza di eventi è stata relativamente costante nel tempo nel braccio ZOL (nessun aumento del rischio all'aumentare dell'esposizione al farmaco), mentre è declinata nel tempo nel braccio placebo

Studio 2310: Cause di morte aggiudicate

| Cause di morte | ZOL 5 mg N = 1054 n (%) | Placebo N = 1057 n (%) | |
|------------------|-------------------------------|------------------------------|--|
| Totale | 101 (9.6) | 141 (13.3) | |
| Cardiovascolari | 11 (1.0) | 18 (1.7) | |
| Cerebrovascolari | 7 (0.7) | 7 (0.7) | |
| Altre | 30 (2.6) | 49 (4.6) | |
| Non note | 53 (5.0) | 67 (6.3) | |

Studio 2310: Sicurezza cardiovascolare Conclusioni

- ZOL 5 mg si è dimostrato sicuro e ben tollerato
- ZOL 5 mg ha dimostrato una riduzione del 28% del rischio di morte (tutte le cause)
- Frequenza simile al placebo per EAs e EASs
- ZOL 5 mg ha dimostrato una riduzione del 20% del rischioi di FA/Flutter atriale (EAS)

Ipocalcemia

Studio 2301: Ipocalcemia

| | ZOL 5 mg | | Pla | cebo |
|--------------------------|----------|----------|------|----------|
| Visita | N | n (%) | N | n (%) |
| 9-11 gg post infusione 1 | 2114 | 49 (2,3) | 2129 | 1 (<0,1) |
| 9-11 gg post infusione 2 | 1663 | 2 (0,1) | 1721 | 1 (<0,1) |
| 9-11 gg post infusione 3 | 1559 | 5 (0,3) | 1601 | 1 (<0,1) |

- Un'ipocalcemia secondo la definizione adottata (calcemia sierica <2,075 mmol/L) è comparsa con maggiore frequenza dopo la prima infusione di ZOL 5 mg
- Tutti i casi sono risultati asintomatici e transitori
- Dopo la seconda infusione, l'incidenza di ipocalcemia asintomatica osservata nel gruppo trattato con ZOL 5 mg è risultata simile a quella del gruppo trattato con placebo

Studio 2301: Ipocalcemia

- Simile a quella descritta per altri bisfosfonati
- Non necessita monitoraggio della calcemia sierica
- La maggior parte dei casi è stata osservata in pazienti con fattori di rischio noti per l'ipocalcemia (con una storia di chirurgia tiroidea e paratiroidea, resezioni gastrointestinali, malassorbimento)
- Deve essere assicurato un corretto apporto di calcio e vitamina D per ottenere il massimo beneficio clinico dal trattamento farmacologico

Studio TOP: Ipocalcemia

La terapia ottimale prevede un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D

L'integrazione di calcio nei 10 giorni successivi alla somministrazione di Aclasta risulta protettiva nei confronti dell'ipocalcemia

Guarigione ritardata e necrosi avascolare

Valutazione di EA associati a bisfosfonati: Ritardata o mancata guarigione per cicatrizzatione/osteonecrosi

- Caratteristiche dei casi valutati:
 - Ritardata guarigione per cicatrizzazione
 - Mancata guarigione per cicatrizzazione
 - Osteonecrosi (in sito diverso dalla sede di saldatura)

Linee guida per l'analisi degli eventi Ritardata o mancata guarigione per cicatrizzatione osteonecrosi

- Possibile relazione causale tra l'osteonecrosi e gli eventi "ritardata guarigione per cicatrizzazione"
 - 4 studi
 - 4453 pazienti con osteoporosi postmenopausale od osteopenia
 - ➤ Trattamento: ≥1 dose ZOL 5 mg
- Valutazione dei dati dello Studio 2301 in "aperto"
- Termini MedDRA® per indicare la comparsa di possibili eventi

L'acido zoledronico NON è associato a incidenza non attese di ritardata o mancata guarigione per cicatrizzatione/osteonecrosi

| | ZOL 5mg IV | Placebo |
|-------------------------|------------|---------|
| Ritardata guarigione | 0 | 0 |
| Mancata Guarigione | 1 | 1 |
| Osteonecro si) | 4 | 3 |

ONJ

Valutazione degli EA riferibili ai bisfosfonati: Eventi maxillo-facciali

- Definizione = Tessuto osseo esposto con ritardata cicatrizzazione nonostante 6 settimane di cure mediche appropriate
- Assenza di segnalazioni spontanee
- Ricerca su database MedDRA ®:
 - 60 termini MedDRA® i
 - valutazione di imputabilità per ONJ od osteomielite

| | Zol 5mg IV | Placebo |
|---------------------|------------|---------|
| Casi riscontrati | 1 | 1 |

 Cicatrizzati con terapia antibiotica e asportazione del tessuto devitalizzato





- Task force ASBMR: gruppo di esperti multidisciplinare ha preso in esami i dati pubblicati su ONJ e bisfosfonati (inclusi i Drug Adverse Event Report dell'FDA)
- La prevalenza di ONJ correlata alla terapia dell'OP con BPs è risultata tra 1/10.000 e 1/100.000 pazienti-anno
- Per le patologie maligne, tale parametro è risultato 1/10 –
 1/100

ONJ JBMR 07

BPs e procedure odontoiatriche

- Le schede tecniche dei BPs <u>suggeriscono</u> un esame odontoiatrico preliminare solo in caso di pazienti:
 - > Con patologie neoplastiche
 - In corso di chemioterapia
 - > In trattamento con corticosteroidi
 - Con scarsa igiene orale
- Il documento ASBMR in preparazione specificano (per l'utilizzo in patologie benigne)
 - BPs orali: nessuna necessità di visita odontoiatrica in previsione o in corso di terapia
 - BPs IV: alle dosi approvate per l'OP non sussistono evidenze che depongano per un rischio di ONJ diverso da quello relativo ai BPs orali

Assenza di aumento di rischio di ONJ dopo 3 anni di trattamento con acido zoledronico

- Aumento del rischio di ONJ assente
- ONJ:
 - raro nella popolazione con osteoporosi
 - presente anche nei soggetti non esposti a bisfosfonati
- I casi osservati coerenti con i fattori di rischio presenti
- Assenza di evidenze derivanti dai studi clinici di un aumento del rischio nella popolazione in studio
- Necessario differenziare le popolazioni
- Importanti le cure odontoiatriche regolari

Dati d'archivio, Novartis

Tollerabilità oculare

L'acido zoledronico produce un lieve aumento di rischio di sviluppo di EA di tipo oculare

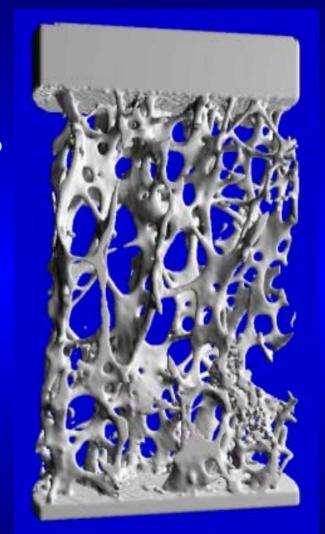
| Evento avverso | ZOL 5 mg (n = 3862) | Placebo (n = 3852) |
|---------------------|------------------------|-----------------------|
| Congiuntivite | 5 2 (%,4) | 49 (%2) |
| Dolore oculare | 17 (0,4) | 10 (0,3) |
| Irritazione oculare | 14 (0,4) | 10 (0,3) |
| Visione offuscata | 11 (0,3) | 15 (0,4) |
| Blefarite | 9 (0,2) | 11 (0,3) |
| Diplopia | 6 (0,2) | 2 (0,1) |
| Uveite | 6 (0,2) | 0 (0,1) |
| Episclerite | 2 (0,1) | 1 (0,1) |

▶ ZOL 5 mg è stato associato a un aumento dello 0,7% del rischio assoluto di aumento di eventi avversi oculari rispetto al placebo

L'acido zoledronico non pregiudica la sicurezza a livello oculare

- L'incidenza di eventi avversi di tipo oculare osservati nello studio HORIZON-PFT è in linea con l'incidenza riferita con altri bisfosfonati
- Gli eventi a livello oculare non pongono un problema di sicurezza rispetto all'uso di acido zoledronico essendo caratterizzati da
 - Reversibilità
 - Transitorietà
 - Possibilità di trattamento topico ambulatoriale

Come si concretizza il rischio fratturativo in corso di terapia steroidea?



In maniera drammatica per il danno e la sua precocità