

REAL NEWS



Real Experience About
Life with osteoporosis.

**Apriamo una finestra
sulle nuove strade
della prevenzione.**

Firenze
15 dicembre 2007
Centro di Medicina dello Sport

Scopri come la grata al metallico ai giocattoli avanza
www.pianetadisegno.it

Osteoporosi Secondarie

Maurizio Benucci

UOS Reumatologia ASL 10 Firenze
Nuovo Ospedale S.Giovanni di Dio



DISTRIBUZIONE DELLE MALATTIE REUMATICHE IN ITALIA

Artrosi	72.6 %	4.000.000
Reum.extr-articol.	12.7%	700.000
Artrite reumatoide	7.5%	410.000
Spondilite anchil.	2.7%	151.000
Gotta	2.0%	112.000
Connettiviti	0.6%	33.600
Reum.art.acuto	0.01%	500
altre	1.8 %	100.000
Totale	100 %	5.507.100



© ACR

Osteoporosi nel Lupus Eritematoso Sistemico

- . E' presente nel 15-22% delle casistiche
- . Studio 702 donne seguite al Lupus Registry Università di Pittsburg ha dimostrato che l'incidenza di fratture è 5 volte più elevata rispetto alle donne sane della stessa età

Sinigallia L. J Rheumatol 1999;6:1280-4

Swaak AJ. Rheumatology 1999;10:953-8

Goldring S. Osteoporosis 2001;Vol 2:358

Determinanti di Osteoporosi nel LES

- . Ridotti livelli di Osteocalcina circolante
- . Riduzione dei livelli circolanti di Testosterone
- . Elevati livelli di FSH

Redlich K Ann Rheum Dis 2000;4:308-10

- . Una riduzione della 25-OH vitD è stata ritrovata fino al 65.2% dei casi
- . Le variazioni della ALP correlano con la dose di steroidi

Battoa HP Rheumatol Int 2001;3:97-102

Stato ormonale nel Les e Osteoporosi

- . ridotto testosterone si è osservato nel 62% dei casi
- . Il DHEAS fino al 100% dei casi
- . Ridotti livelli DHEAS correlano con la bassa BMD
- . Ridotti livelli di DHEAS correlano con la dose cumulativa di GC ricevuti

Robinzon B Rheumatology 1999;6:488-95

Formiga F Clin Exp Rheumatol 1997;4:387-92

Osteoporosi Les e gravidanza

- . Sebbene rara l'osteoporosi può complicare una gravidanza in corso di Les e l'allattamento la può peggiorare
- . Supplementi di calcio e vit D
- . Ruolo dell'eparina nell'APS, da preferire le LMWE

Khamaskta MA, Hughes GR Lupus 2002;11:680-82

Studi clinici sulla BMD

- . La BMD lombare correla con l'età del pt
- . La BMD correla con il dosaggio GC_o>7,5 mg
- . La durata di malattia correla con bassa BMD
- . L'attività di malattia SLEDAI e l'indice cumulativo di danno SLICC/ACR non correlano con la bassa BMD

Bhattoa HP Clin Rheumatol 2002;2:135-41

Gilboe IM Ann Rheum Dis 2000;2:110-5

Becker A Lupus 2001; 11:809-14

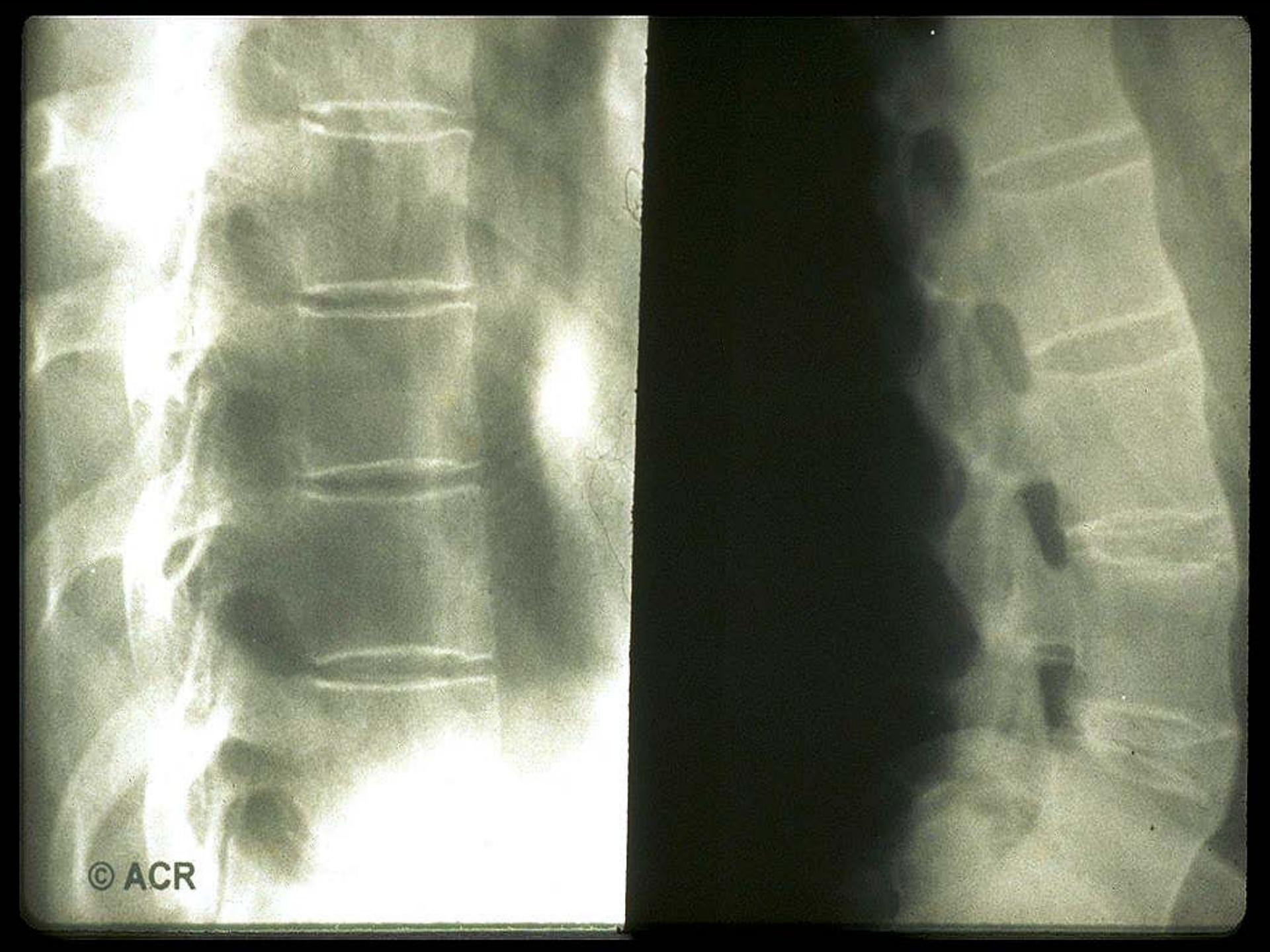
Fattori di correlazione

. Studio su 65 pt valutando BMD e carotid-B mode ultrasaund esiste una correlazione tra placche calcifiche e bassa BMD

Ramsey-Goldman R Arthritis Rheum 2001;10:2338-41

. Studio su 92 pt su fattori di rischio un analisi multivariata ha evidenziato alta BMD in soggetti che assunsevano Idrossiclorochina

Lakshminarayanan S J Rheumatol 2001;1:102-8



© ACR

Osteoporosi nelle Spondiloartriti

- .La fragilità ossea, l'incidenza di fratture e la bassa BMD si hanno in pz con SA
- .misure di BMD lombare e collo femore in pt<10 anni e >20 anni < BMD trabecolare precoce e corticale tardiva
- .la percentuale di schiacciamenti va dal 4-40.9%

Grisar J J Rheumatol 2002;29:1430-36

Devogelaer JP Arthritis Rheum 1992;35:1062-67

Sivri A Clin Rheumatol 1996;15:51-54

Osteoporosi nelle Spondiloartriti

. Studio su 111 pt con durata di 17 anni 15 avevano avvallamenti vertebrali 5 aspetto a lente biconcava

Ralston SH Br Med J 1990 ;300:563-5

. Studio su 158 pt seguiti 41(26%) 52 fratture di cui 15 vertebrali, età media 46.6 anni durata di malattia 21.7 anni

Cooper C J Rheumatol 1994 ;21 :1877-82

. Studio su 22 pt 19 fratture C5-C7 sei inosservate

Hunter T Arthritis Rheum 1983;26:751-59

Osteoporosi nelle Spondiloartriti

- . 18 donne premenopausa, solo 2 con osteopenia nessuna correlazione con mobilità spinale e score radiologico precoce

Juanola X J Rheumatol 2000;4:1028-31

- . 50 donne valutazione BMD e QUS, 6% osteoporosi e 34% osteopenia, bassi livelli di BGP e BALP , correlazioni con BASDAI e BASFI

Speden DJ J Rheumatol 2002;3:516-21

Osteoporosi nelle Spondiloartriti

. Studio su 80 pt osteoporosi 18.7% LS, 13.7 Fn osteopenia 31.2% LS, 41.2 Fn, incremento della D-Pyr e CTX nel 53.9% correlazione con attività

EI Magraoui A J Rheumatol 1999;10:2205-9

. Studio su 71 pt,osteoporosi o osteopenia 46.5% LS, 26.8% Fn, valori QUS non correlano con l'attività e durata di malattia

Toussirot F Rheumatology 2001;8: 882-8

Osteoporosi nelle Spondiloartriti

- . Studio 70 pt di correlazione negativa tra BASDAI e 1-25OHD3 e PTH, positiva tra BASDAI e D-Pyr

Lange U *Osteoporosis Int* 2001;12:1031-5

- . Studio su correlazioni positive tra D-Pyr, Tnfa, PCR e BASDAI, negativa con IGF-1

Lange U *Eur J Med Res* 2000;12:507-11

Osteoporosi nelle Spondiloartriti

- . Ruolo dell'immobilizzazione
 - . Incremento dell' IL-1 IL-6, Tnf α
 - . Ridotti livelli di testosterone
-
- . Ruolo dei markers

Blessing M J Cell Biol 1996;135:227-39

Cammelli D Reumatismo 2003 suppl in press

Osteoporosi nell'Artropatia Psoriasica

- . Studio su 186 pt che non avevano terapia con CS
Ves Pcr HAQ vs BMD Ls e Fn e QUS
- . Ls 1.112 vs 1.326 T score -1.36
- . Fn 0.870 vs 1.006 T score -1.12
- . QUS T score -1.78

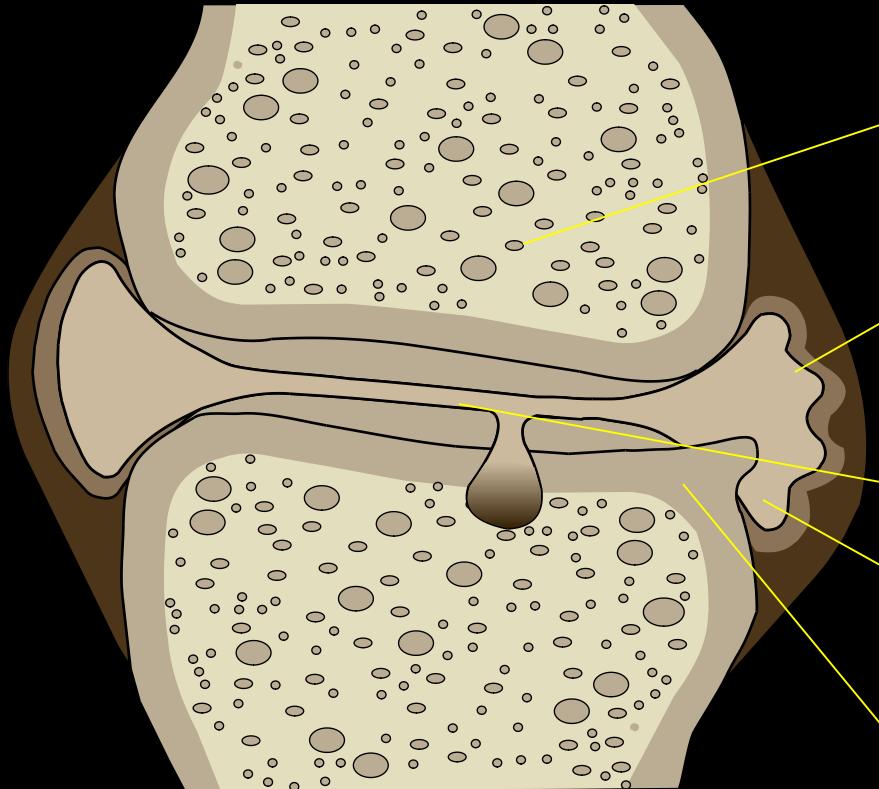
67% pre-menop, 100 % menop, 80% uomini

correlazioni con HAQ

Frediani B J Rheumatol 2001;1:138-43

L'osteoartrosi (OA) può essere definita come una patologia della cartilagine articolare ad eziologia multifattoriale, caratterizzata da fenomeni degenerativi cartilaginei, non conseguenti all'invecchiamento, da fenomeni infiammatori a carico della membrana sinoviale e da fenomeni essenzialmente reattivi a carico dei margini dell'articolazione dell'osso subcondrale.

Caratteristiche morfologiche dell'Artrosi



Rimodellamento e addensamento irregolare dell'osso subcondrale con sclerosi e presenza di cisti

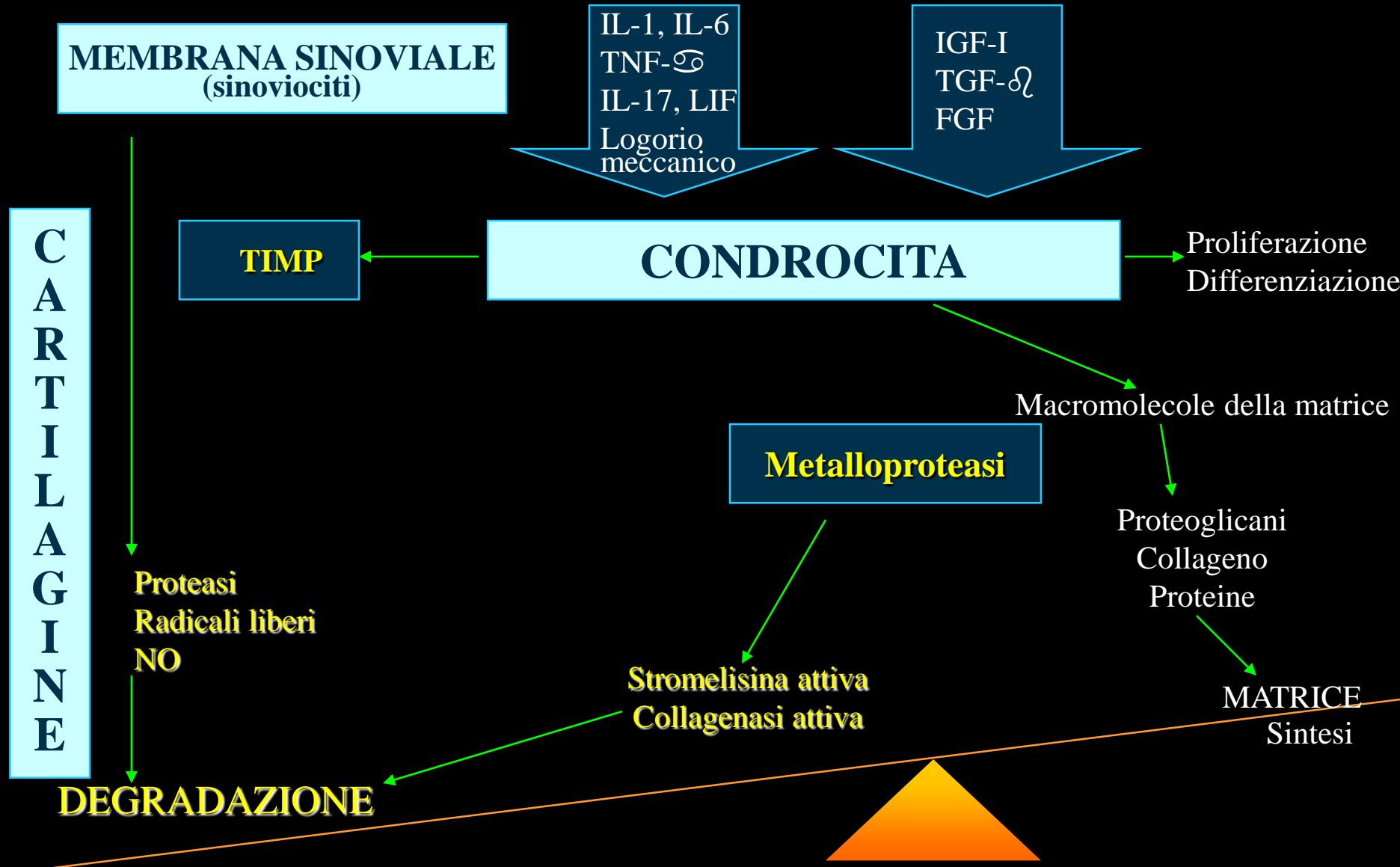
Distensione e fibrosi della capsula articolare

Fibrillazione, assottigliamento e degradazione della cartilagine articolare

Sinovite cronica, modesta e parcellare

Osteofitosi marginale

Mediatori del metabolismo cartilagineo



Rapporti tra Osteoartrosi e Osteoporosi

. Lavori su antichi scheletri ritrovati a Londra tra il 18th e 19th secolo e in Eschimesi suggerivano che donne con OA avevano una bassa densità ossea

Brickley M Bone 1998;22:279-83

Correlazioni tra osteoartrosi e osteoporosi

- . Lavoro su 30 donne con OA e 30 con OP e 30 cont BMD Fn e TB, il gruppo OA BMD + 5,7% Fn +9.2% TB, D-Pyr +46.8% OA vs + 3.7% OP

Stewart A J Rheumatol 1999;26:622-26

- . Donne con OA del ginocchio hanno BMD maggiore + 0.88 Z score Fn, + 1.30 Z score Ls
- . Il gruppo con OA mano < BGP 25-30% quelli OA ginocchio < BGP 16.1%

Sowers M Arthritis Rheum 1999;42:483-89

The Study of Osteoporosis Fractures (SoF)

dati nel 1995

- . OA II° BMD + 3.1% Fn + 3.5% Ls
- . OA III-IV BMD + 9.2% Fn + 6.9% Ls

dati nel 1999

- . Perdita annua di BMD 0-I 0.5%, II 0.3%
III-IV 0.15%
- . Il rischio di frattura era uguale in OA e non OA
- . Correlazione tra RR fratture, Cadute e Grading radiologico

Arden NK Arthritis Rheum 1999;42: 1378-85

	Hip OA	Spinal OA	KneeOA	Hand OA	Any Site
Spine BMD	↑ Nevitt ↑ Tamai	↑ Peacock ↑ Peacock ↑ Peel ↑ Hart	↑ Sowers Karvonen ↑ Lethbridge HartNS	Sowers NS ↑ Hart	
Femoral neck	↑ Stewart ↑ Nevitt ↑ Li ↑ Aspeden ↑ Hurvitz ↑ Burger	↑ Peel ↑ Hart	↑ Sowers LethbridgeNS ↑ Burger ↑ Hart	SowersNS Hart NS NS	Moulenbelt
Total Body	↑ Stewart	↑ Peel			
KneeBMD			↓ Karvonen		
Radius	↑ Nevitt				
Calcaneus	↑ Nevitt				

Fattori genetici OA e OP

- . Polimorfismi Taq 1 del recettore della vit D correlano con OA del ginocchio

Keen RW Arthritis Rheum 1997;40:1444-49

- . Tale gene correla con il grado di Kellgreen
Burger H Arthritis Rheum 1996;39:81-86

- . Uno studio ha dimostrato correlazioni inverse
Jones G Ann Rheum Dis 1998;57:94-99

- . Polimorfismi A3 del gene IGF-1 e OA
Meulenbelt I Ann Rheum Dis 1998;57:371-74

Artrite Reumatoide

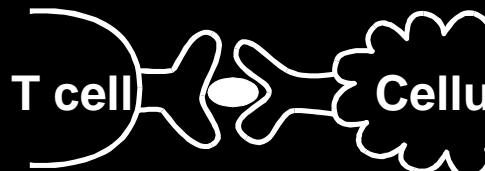
- Poliartrite simmetrica con impegno dei polsi, MCF, IFP
- Le tenosinoviti sono manifestazioni extrarticolari che riducano la forza e flessibilità
- Le manifestazioni extrarticolari sono più frequenti nei FR +, il 50% dei soggetti ha noduli reumatoidi



Harris ED Jr, *in* Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S et al, *Textbook of Rheumatology*. Vol 1. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Company, 1993, pp 874-911.
Anderson RJ, *in* Klipper JH (ed), *Primer on the Rheumatic Diseases*. 11th ed. Atlanta, Ga: Arthritis Foundation, 1997, pp 161-167.

Patogenesi A.R

Presentazione Antigene



Cellula T CD 4
attivata

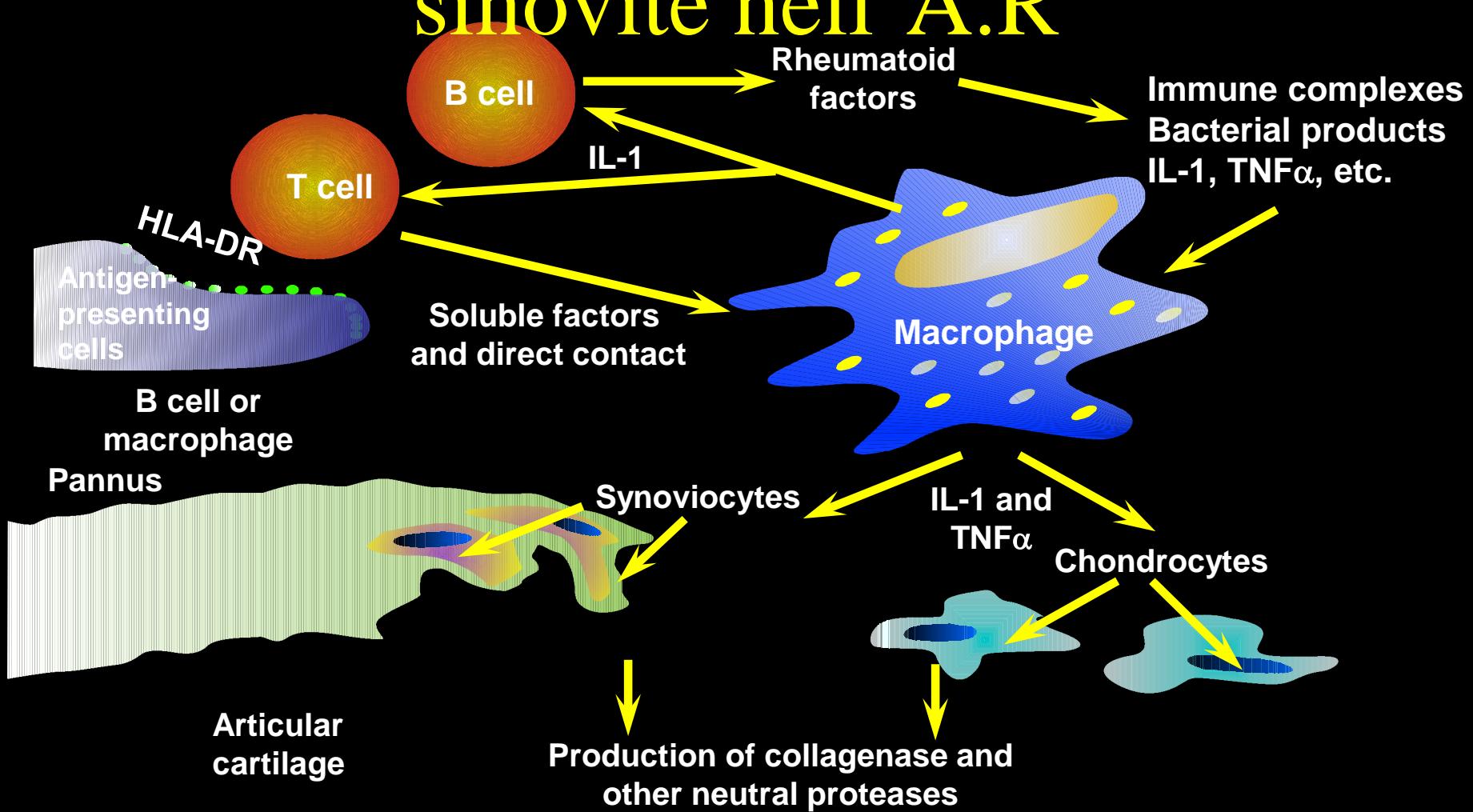
Meccanismi effettori : citochine
fattori di crescita, autoanticorpi

Infiammazione articolare

Distruzione articolare

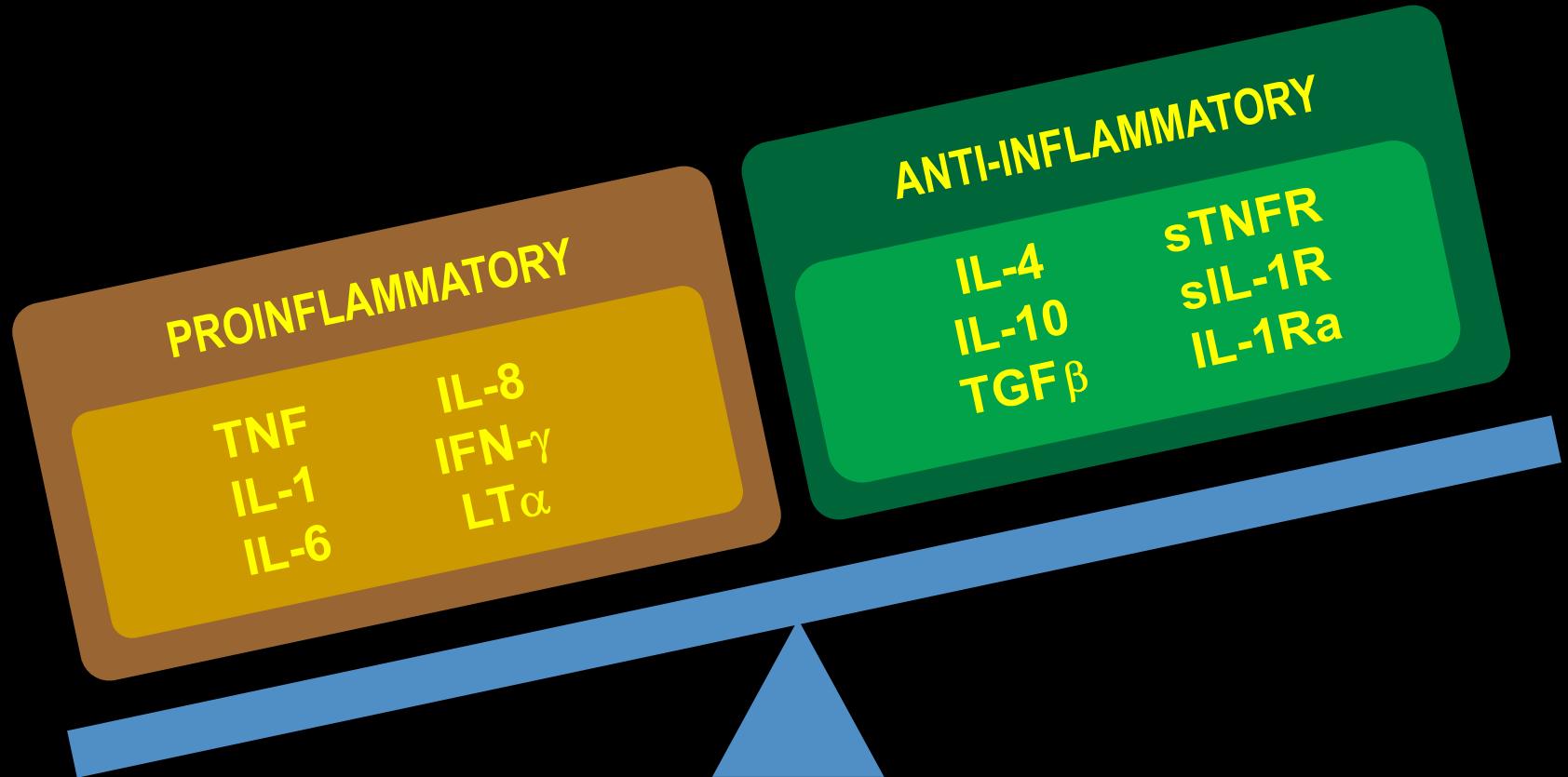
Panayi GS, *in Rheumatoid Arthritis* 1994, pp 75–99
Kingsley G et al, *Immunol Today* 12:177–179, 1991
Copyright Prof Gabriel Panayi

Modello macrofagico della sinovite nell'A.R



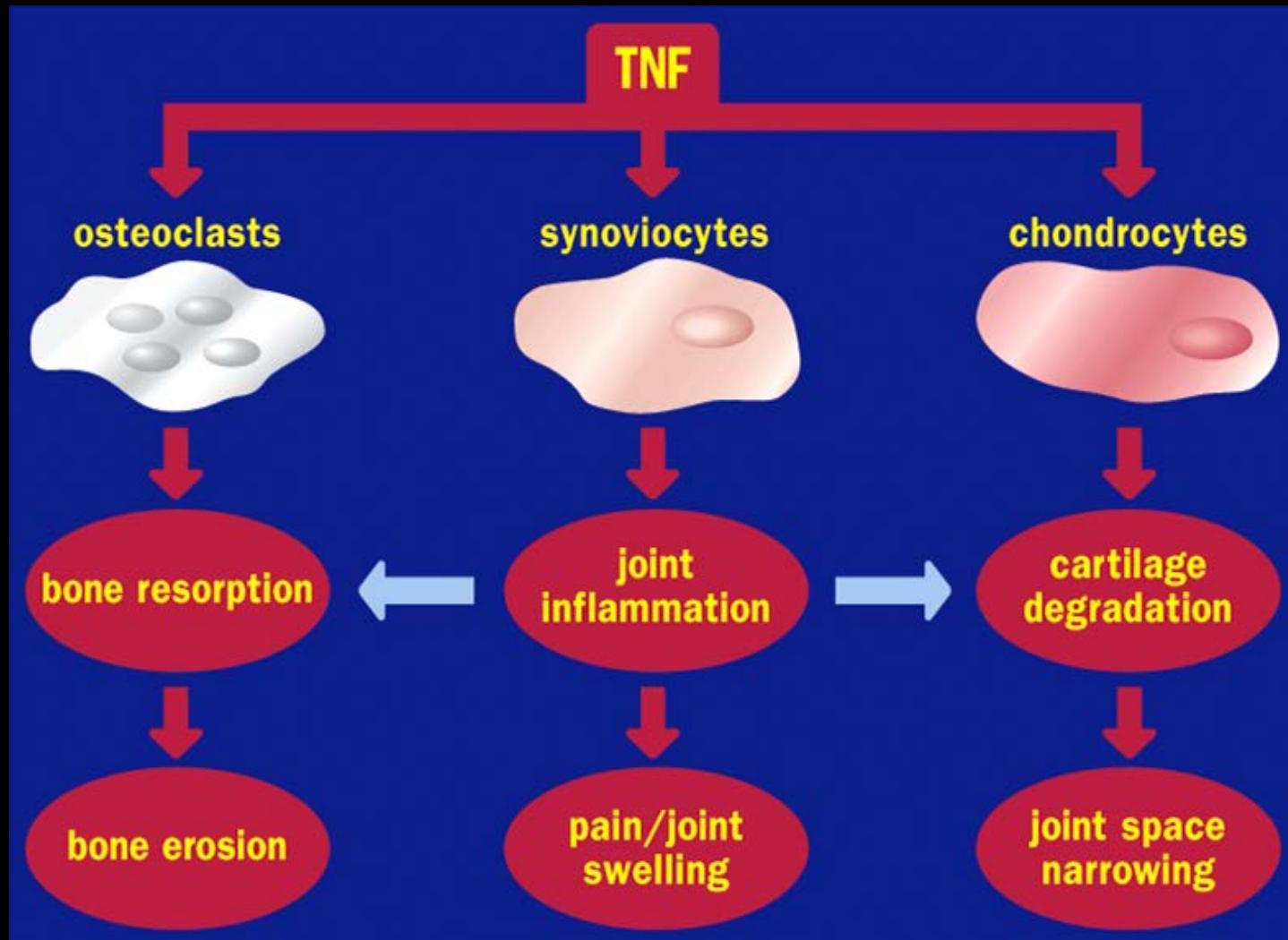
Arend WP, Dayer J-M, *Arthritis Rheum* 38:151–160, 1995

Cytokine disequilibrium

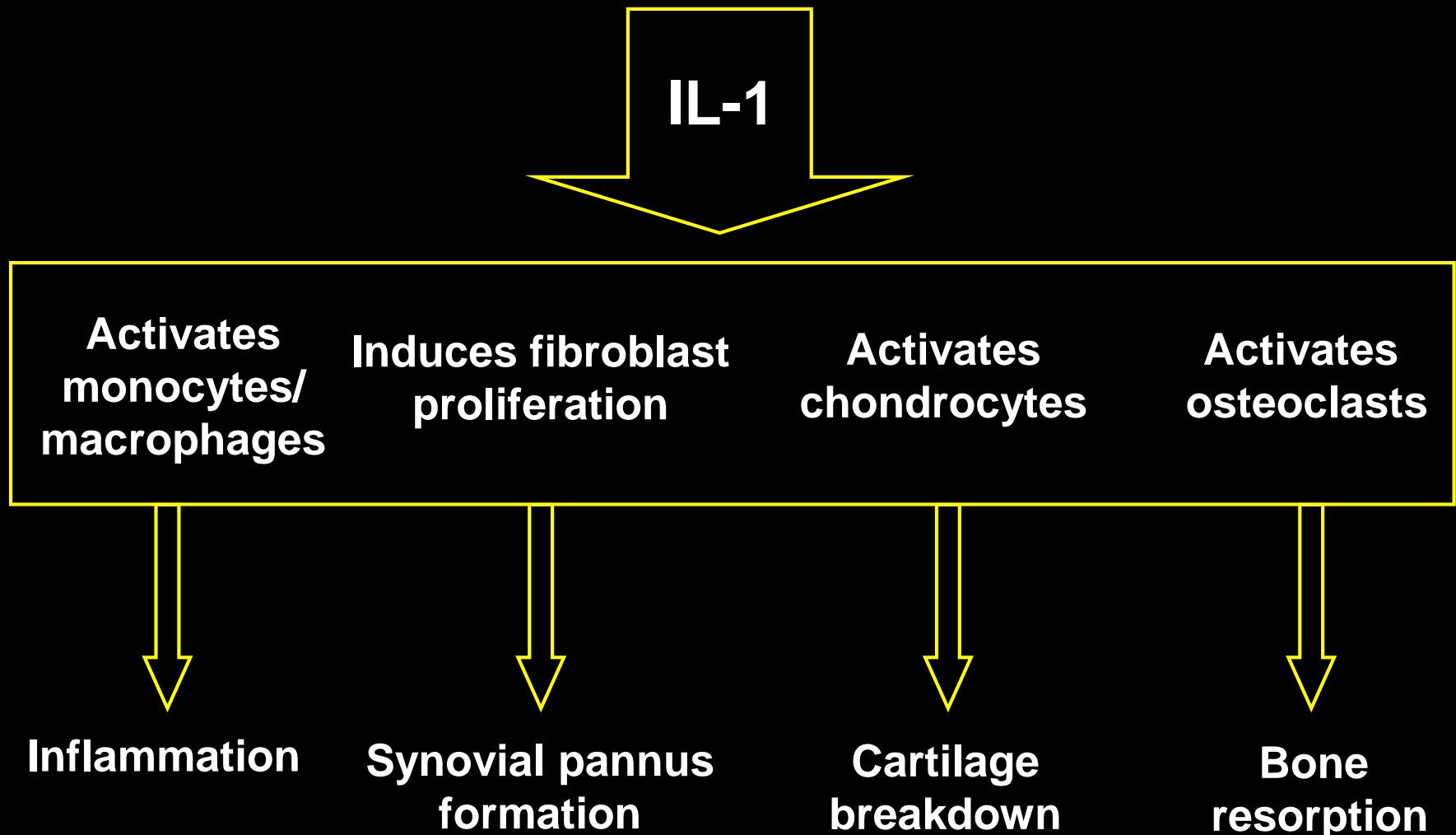


Adapted from Feldmann M et al. *Cell* 85:307-310, 1996 and Moreland LW et al. *Arthritis Rheum* 40:397-409, 1997.

Destructive effects of TNF

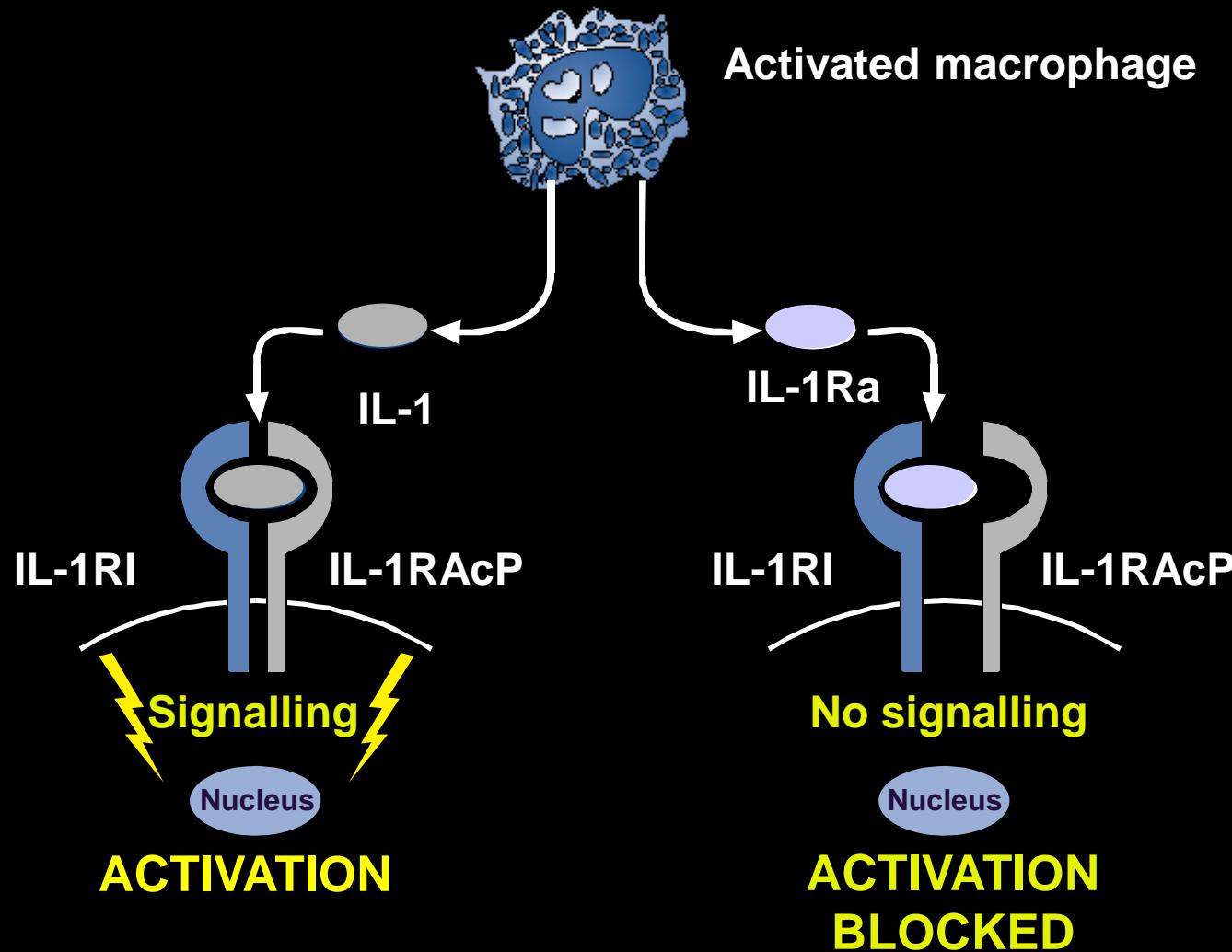


IL-1 Plays a Pivotal Role in the Inflammatory and Destructive Processes of RA



Dinarello C. *N Engl J Med.* 2000;343:732-734; Arend W, Dayer J-M. *Arthritis Rheum.* 1990;33:305-315;
van den Berg W. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(suppl 1):i81-i84.

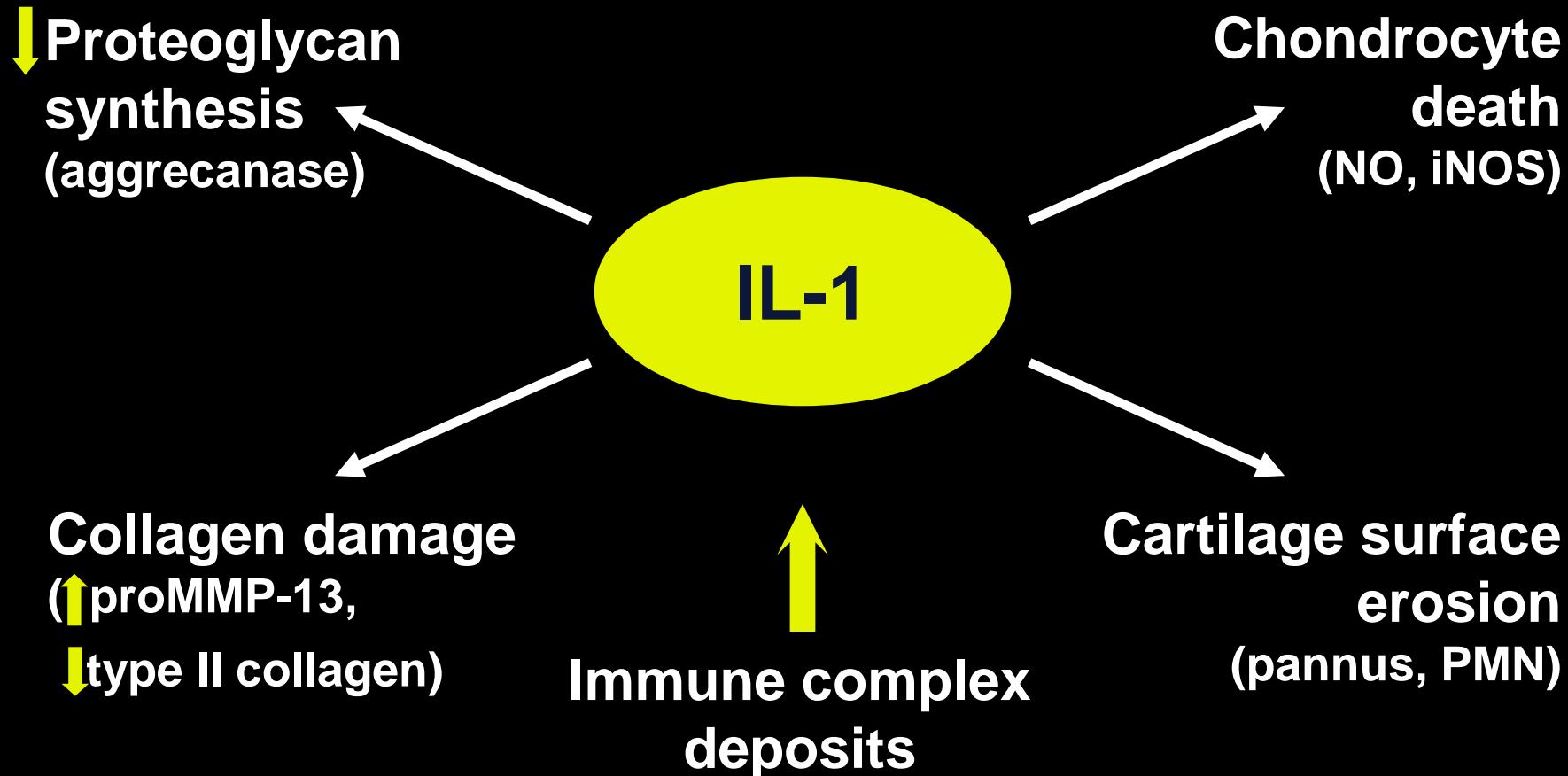
IL-1Ra Blocks Cellular Activation



IL-1Ra = interleukin-1 receptor antagonist; IL-1RI = IL-1 receptor type I;
IL-1RAcP = IL-1 receptor accessory protein

Bresnihan B. *BioDrugs*. 2001;18:87-97; Dinarello C. *Blood*. 1996;87:2095-2147.

IL-1 Plays a Central Role in Cartilage Destruction



iNOS = inducible nitric oxide synthase; MMP = matrix metalloprotease;
NO = nitric oxide; PMN = polymorphonuclear cell

Adapted from van den Berg W. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(suppl 2):7-16; van den Berg W. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(suppl 1):i81-i84; Dinarello C. *Blood.* 1996;87:2095-2147.

Effects of IL-1 β on Cartilage Remodelling

IL-1 β induces:

- matrix metalloproteases
- aggrecanases
- nitric oxide

**IL-1 β increases
matrix degradation**

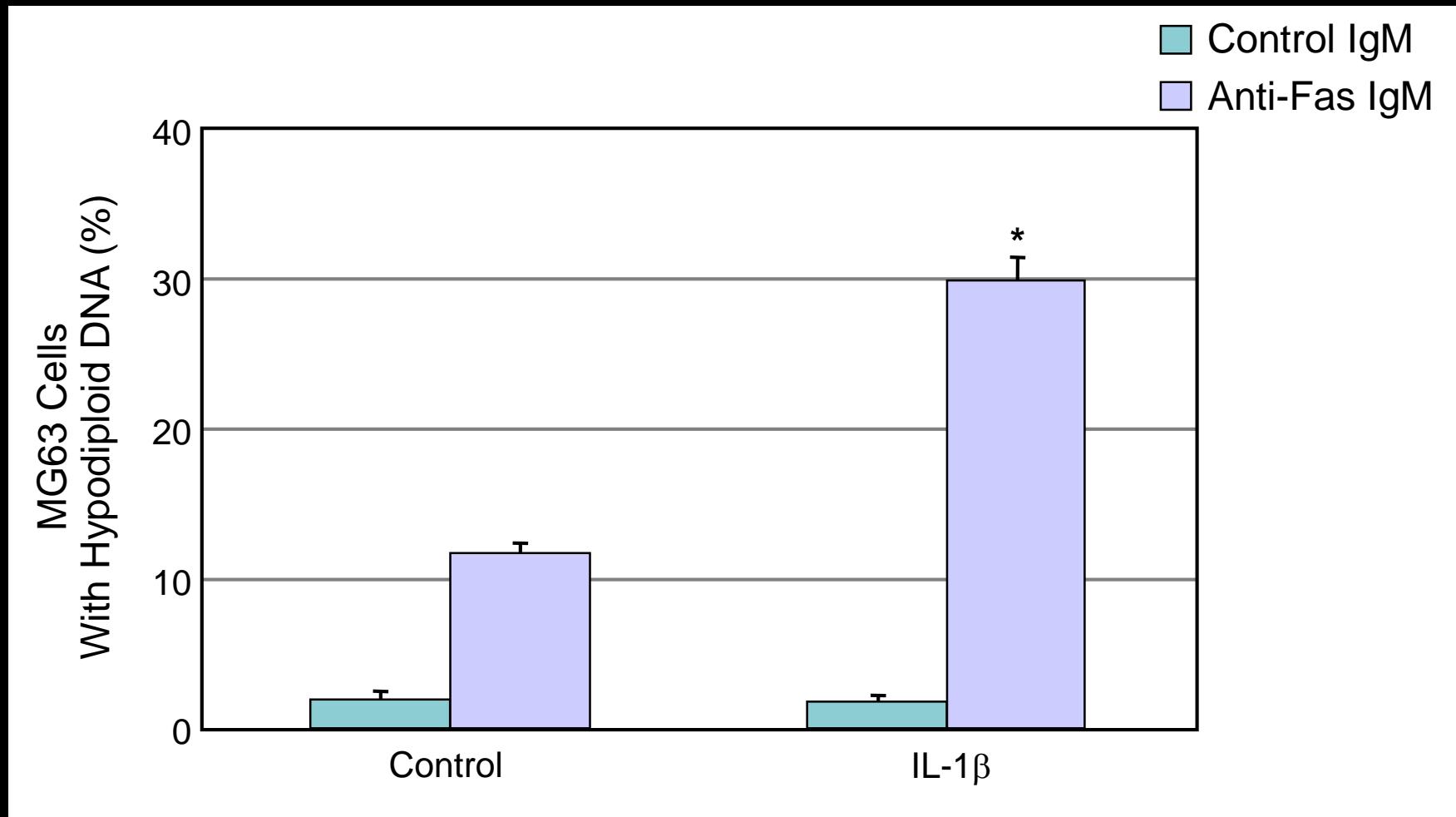
IL-1 β suppresses:

- type II collagen synthesis
- aggrecan synthesis
- chondrocyte proliferation

**IL-1 β suppresses
matrix synthesis**

van den Berg W. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(suppl 2):7-16; Dinarello C. *N Engl J Med.* 2000;343:732-734.

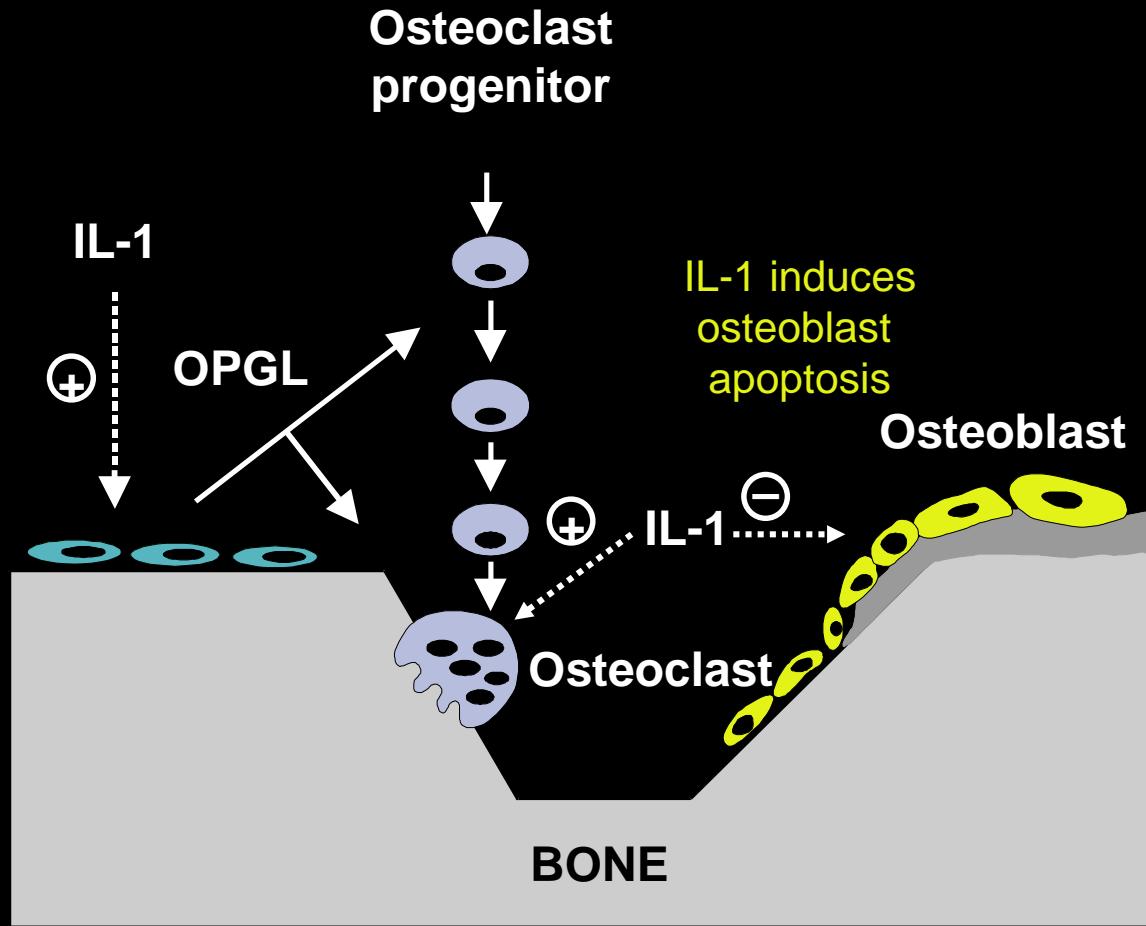
IL-1 β Increases Fas-Mediated Apoptosis of Human Osteoblasts



IgM = immunoglobulin M; * $P < 0.01$ vs control anti-Fas

Adapted from Tsuboi M, et al. *J Lab Clin Med*. 1999;134:222-231.

IL-1 Regulates Osteoclast Differentiation and Activity



OPGL = osteoprotegerin ligand

Adapted from Tsuboi M, et al. *J Lab Clin Med*. 1999;134:222-231; Gravallese E, Goldring S. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2143-2151; Gravallese E, et al. *Arthritis Rheum*. 2000;43:250-258.

RIMODELLAMENTO E CELLULE OSSEE

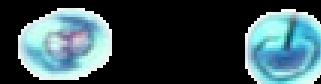
Cellule emopoietiche



Cellule Mesenchimali



Monociti



Pre-osteoclasti

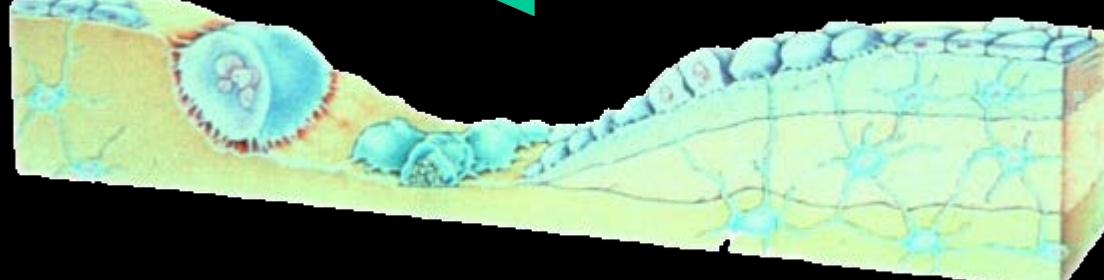


OSTEOCLASTI

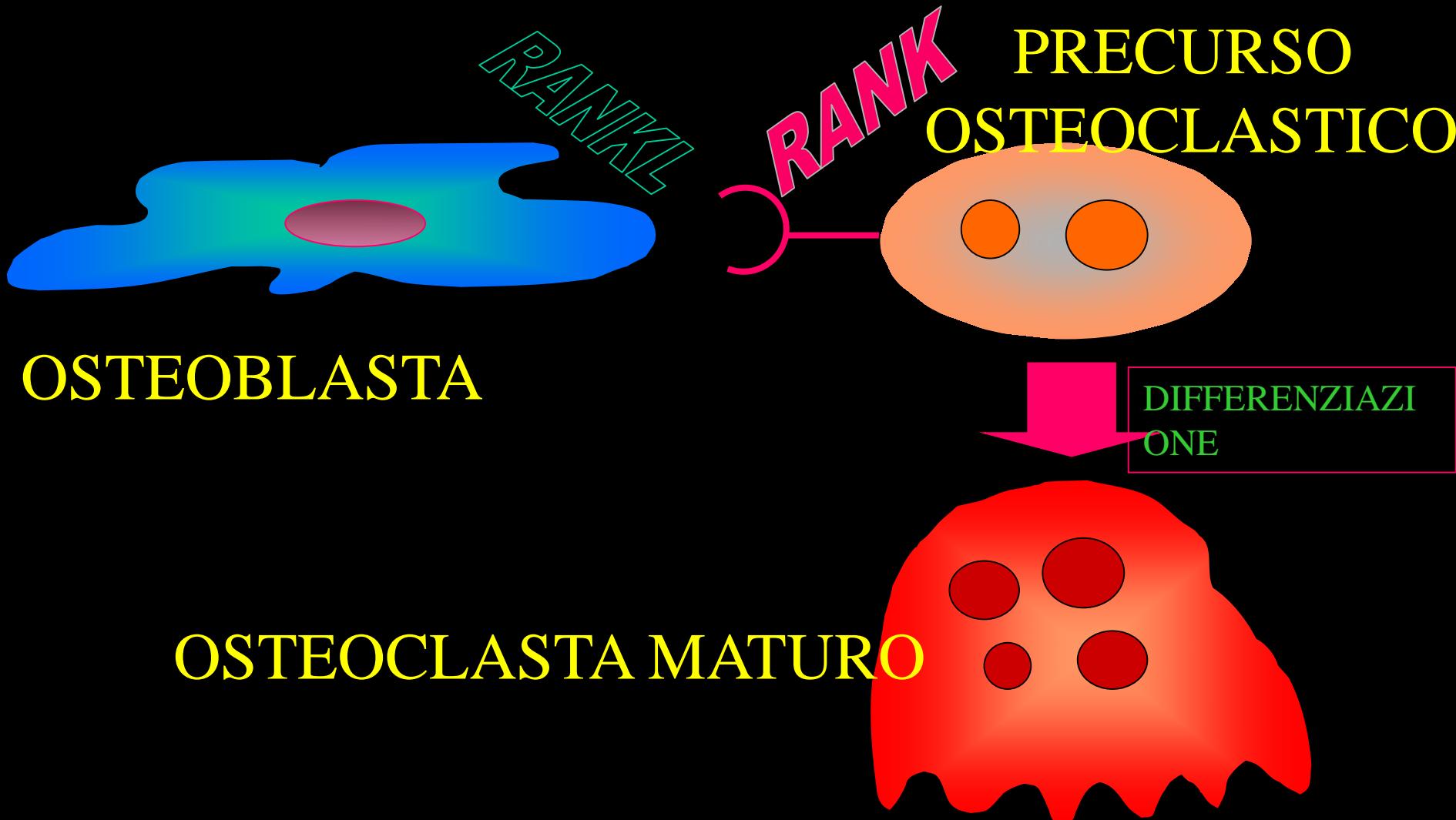
Pre-osteoblasti



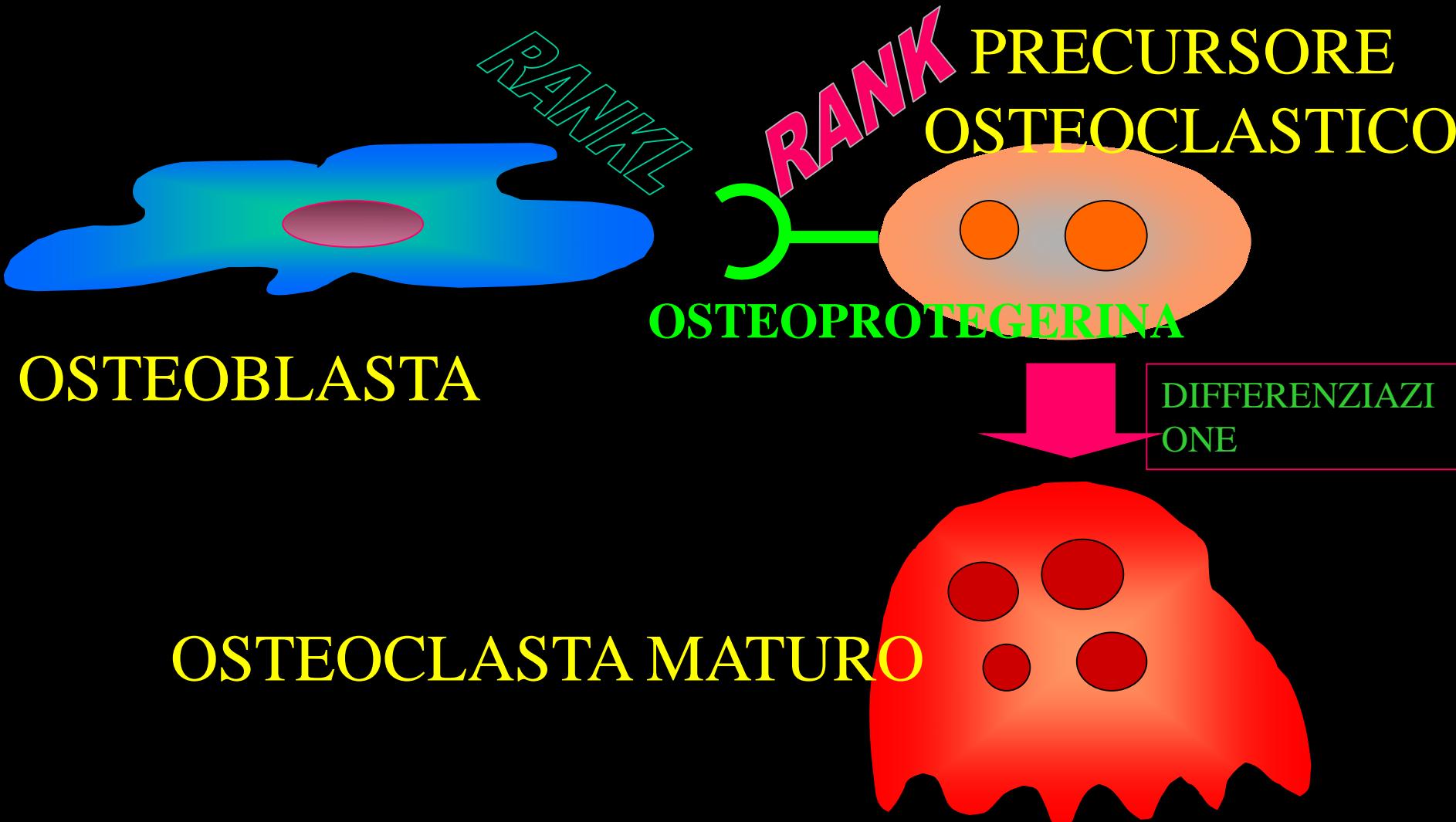
OSTEOBLASTI



Osteoprotegerina



Osteoprotegerina

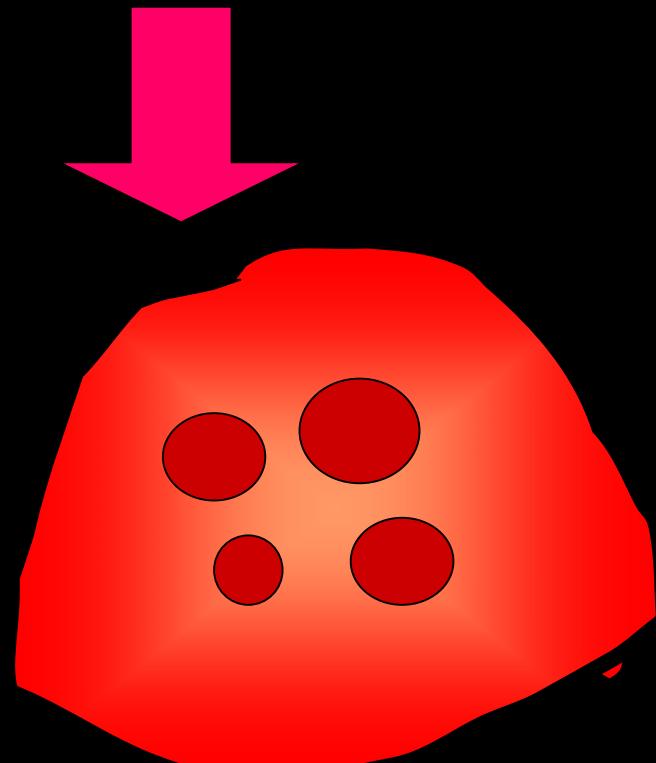


ALENDRONATO

STIMOLA SINTESI
OSTEOPROTEGERINA



ALENDRONATO



Riduce il reclutamento
osteoclastico

RAPPORTI TRA OSTEOPOROSI E A.R

- . Soggetti con AR hanno un incremento di due volte dell'osteoporosi rispetto ai controlli
- . Puo' essere periarticolare e generalizzata
- . Studio svedese 104 uomini con AR Z score <1 28% Fn, 39% Ls, Tscore <2.5 13% Fn, 10% Ls, non correlazioni con testosterone, ne con dose di CS, ne DAS

Tengstrand B J Rheumatol 2002;29:2299-35

RAPPORTI TRA OSTEOPOROSI E A.R

- . Altro studio che conferma come testosterone e dose CS fattori indipendenti BMD
- . L'erosioni precoci correlano con <BMD, COBRA study si aveva > CTX .
- . Ruolo dell'immobilizzazione, < forza del quadricipite correla con <BMD femorale e QUS calcaneale

Garnero P. Arthritis Rheum 2002;46:2847-56
Madsen OR Ann Rheum Dis 2002;61:325-29

RAPPORTI TRA OSTEOPOROSI E A.R

.OSLO RHEUMATHOID ARTRHITIS REGISTER
studio di valutazione di fattori di rischio

età, infiammazione, immobilizzazione
sensibilità 74% F, 67% M, specificità 57% F, 50% M

peso, CS sensibilità 82% F, 83% M, specificità
45% F, 45% M

Haugeberg G. Ann Rheum Dis 2002;61:1085-89

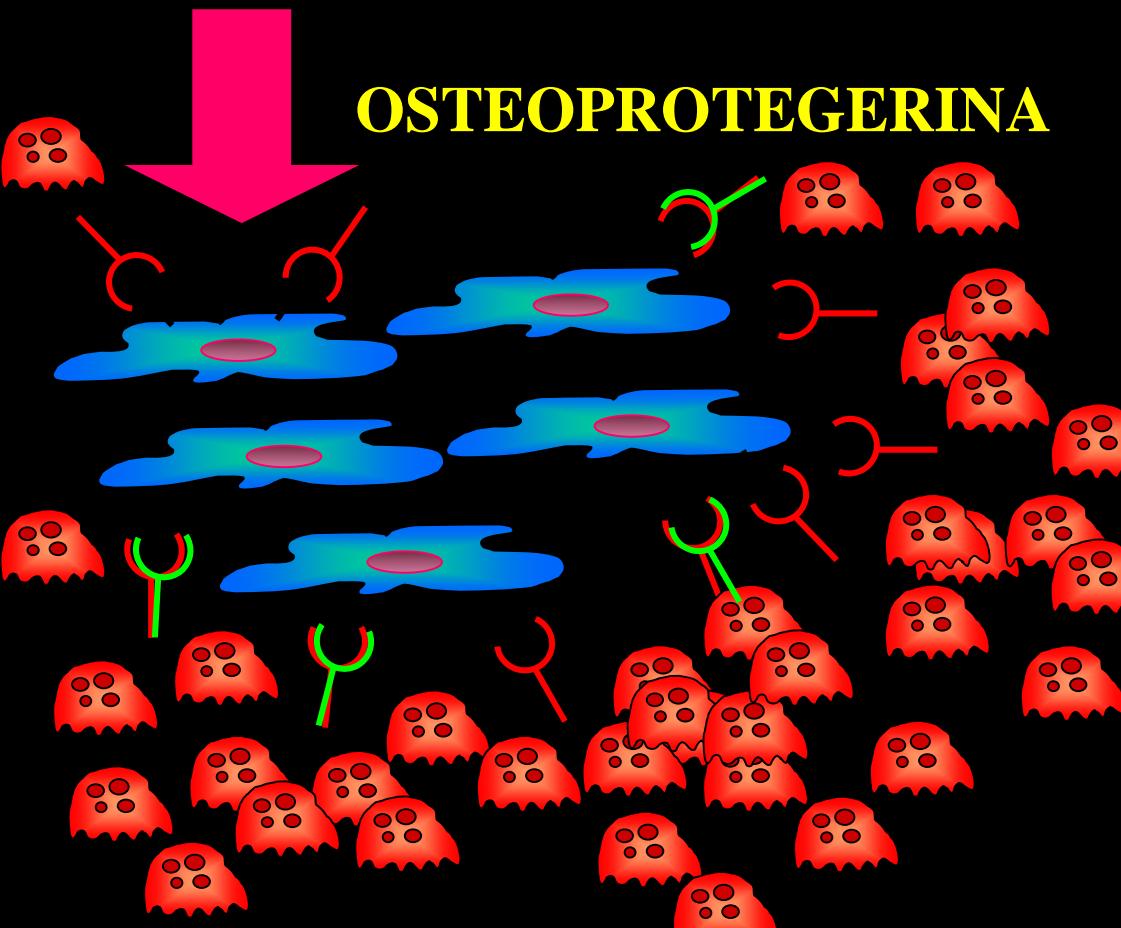
RAPPORTI TRA DMARD E OSTEOPOROSI

- . La D-Pyr correla con Ves e DAS, l'uso di DMARD riduce del 38% e 29% senza caduta della BMD
- . La Salazopyrin riduce l'escrezione D-Pyr e CTX
- . Studi recenti indicano che MTX a 10 mg/sett non peggiora la BMD con markers neoformazione e biopsie ossee

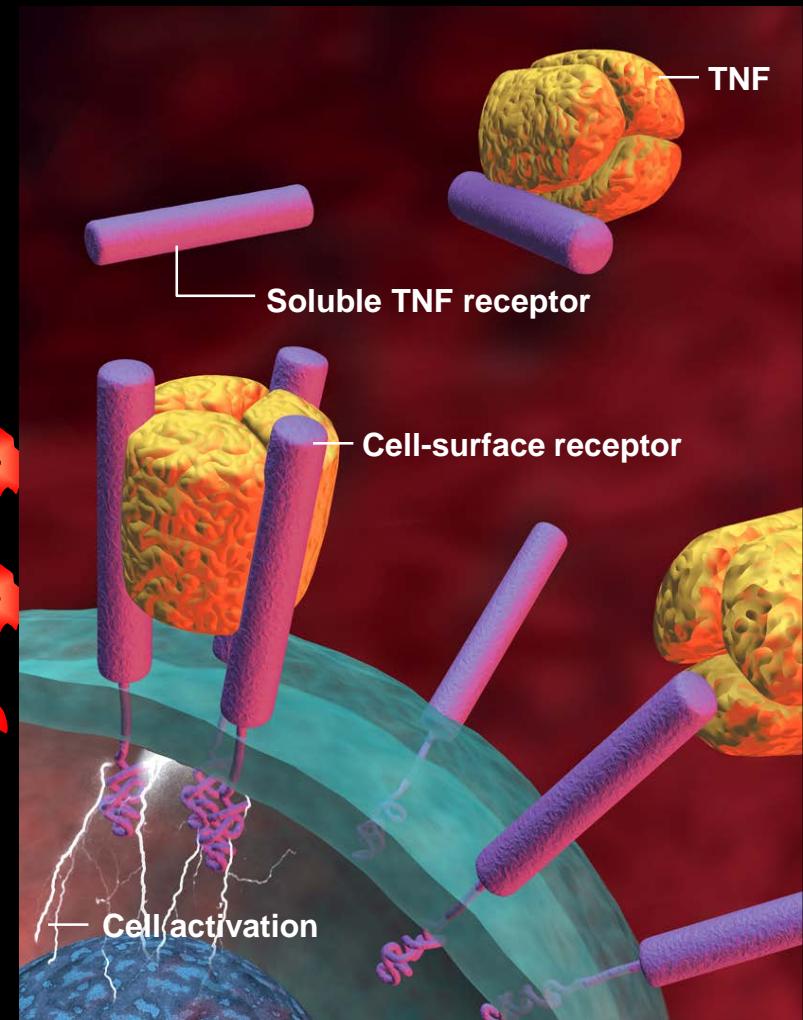
Dolan AL Rheumatology 2002;41:1047-51
Minaur NJ Rheumatology 2002;41:741-49

POTENZIALI TERAPIE FUTURE ?

BISFOSFONATI



INFILIXIMAB



Glucocorticoidi - Osteoporosi

0,5 % della popolazione generale fa uso di GC

1,75 % delle donne > 55 anni di età assume GC

**L'osteoporosi è la più prevedibile e
disabilitante complicanza del trattamento
a lungo termine con **corticosteroidi****

Osteoporosi da Glucocorticoidi

Comparsa di OP nel 30 - 50% dei pazienti trattati per > 6 mesi e di fratture in 1/3 circa dei pazienti in trattamento cronico

Osteoporosi da Glucocorticoidi

Dosi $\geq 7,5$ mg/d aumentano di 4 x il rischio di frattura vertebrale e di 2 x il rischio di frattura di femore

A parità di BMD vert i GC aumentano il rischio di frattura di 15 volte e di 20 - 25 volte nelle donne in postmenopausa

L'incidenza di fratture vertebrali è già elevata dal **primo anno di terapia GC** con differenze di incidenza trascurabili tra il primo e i successivi anni

L'effetto osteopenizzante è più rapido nei **primi 3 - 6 mesi di terapia.**

L'osso trabecolare è più precocemente e più severamente penalizzato dell'osso corticale.

Oltre a ridurre la BMD i GC alterano la microarchitettura dell'osso

L'OP da GC è **dose dipendente**

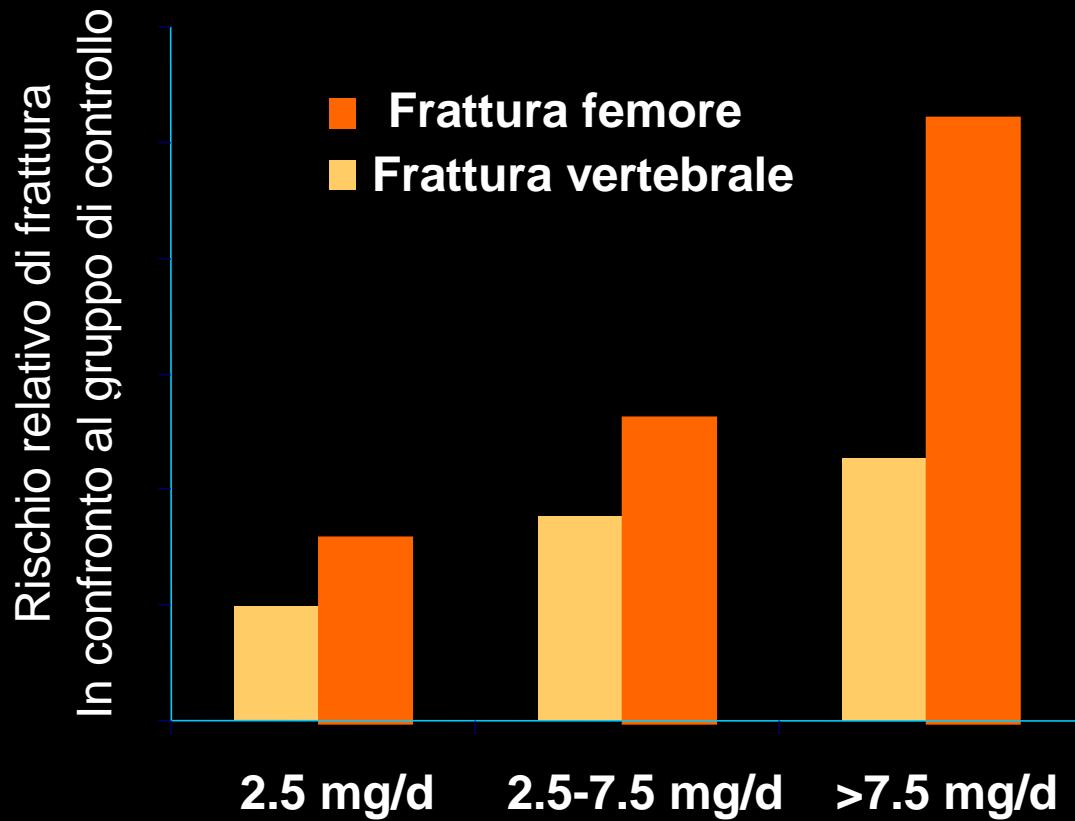
Osteoporosi da Glucocorticoidi

Dose e durata dipendente

- * Terapia di durata > di 2-3 mesi aumenta il rischio di frattura, in particolare nelle donne in postmenopausa
- * Dose soglia \geq 7.5 mg/die di prednisone ?
- * Dosi minori (anche 2,5 mg/die) per periodi lunghi aumentano il rischio di frattura
- * Dose cumulativa (30 g/yr) (Dykman 1985) o dose giornaliera (van Staa 2000) ?

	Femore	Rachide
< 2.5 mg/die	1	1.55
2.5 - 7.5 mg/die	1.77	2.59
> 7.5 mg/die	2.27	5.18
RR		RR

RISCHIO DI FRATTURA E DOSE DI GLUCORTICOIDI

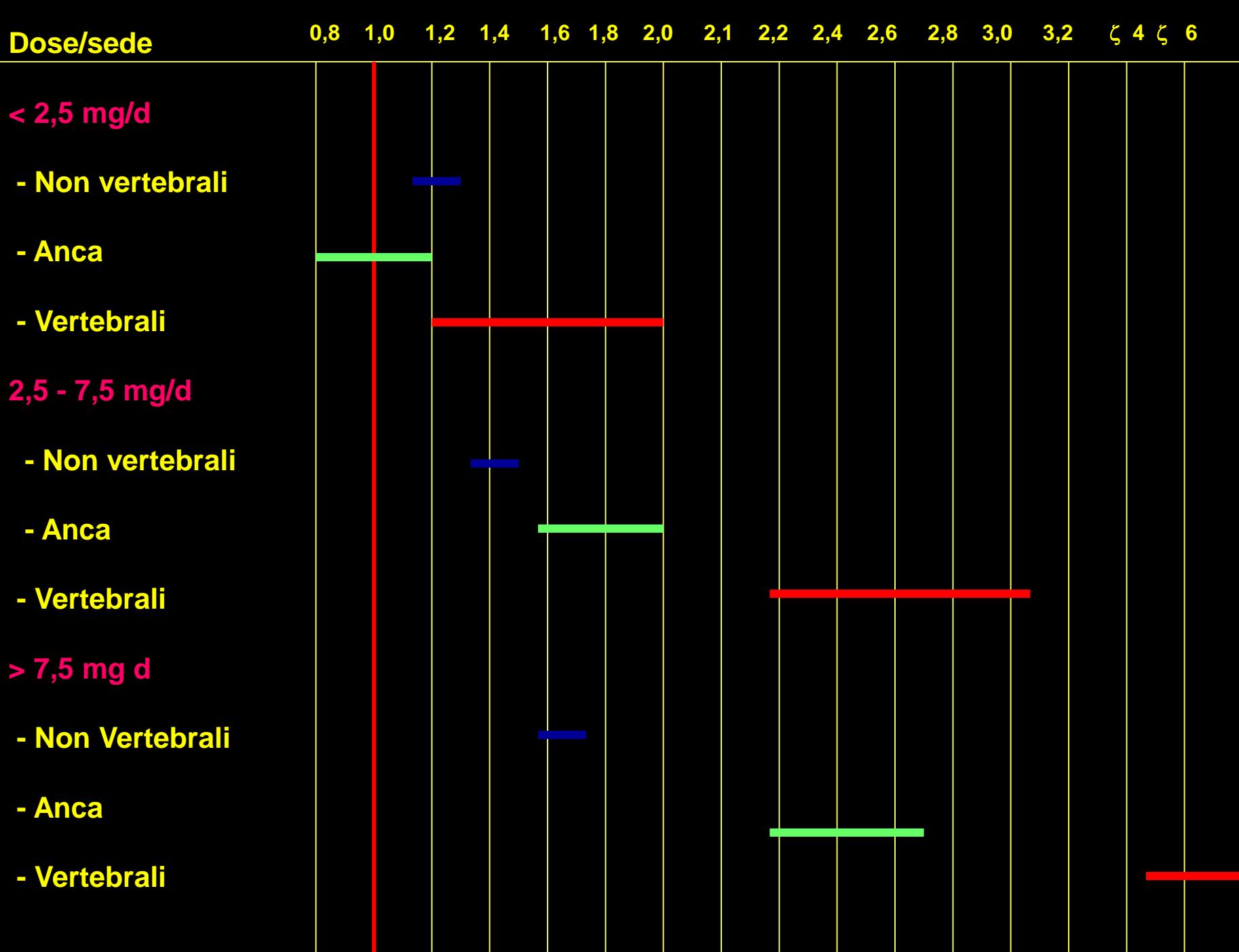


Relative risk of fracture by dosages of corticosteroids of prednisolone.
van Staa TP, et al, 1998.

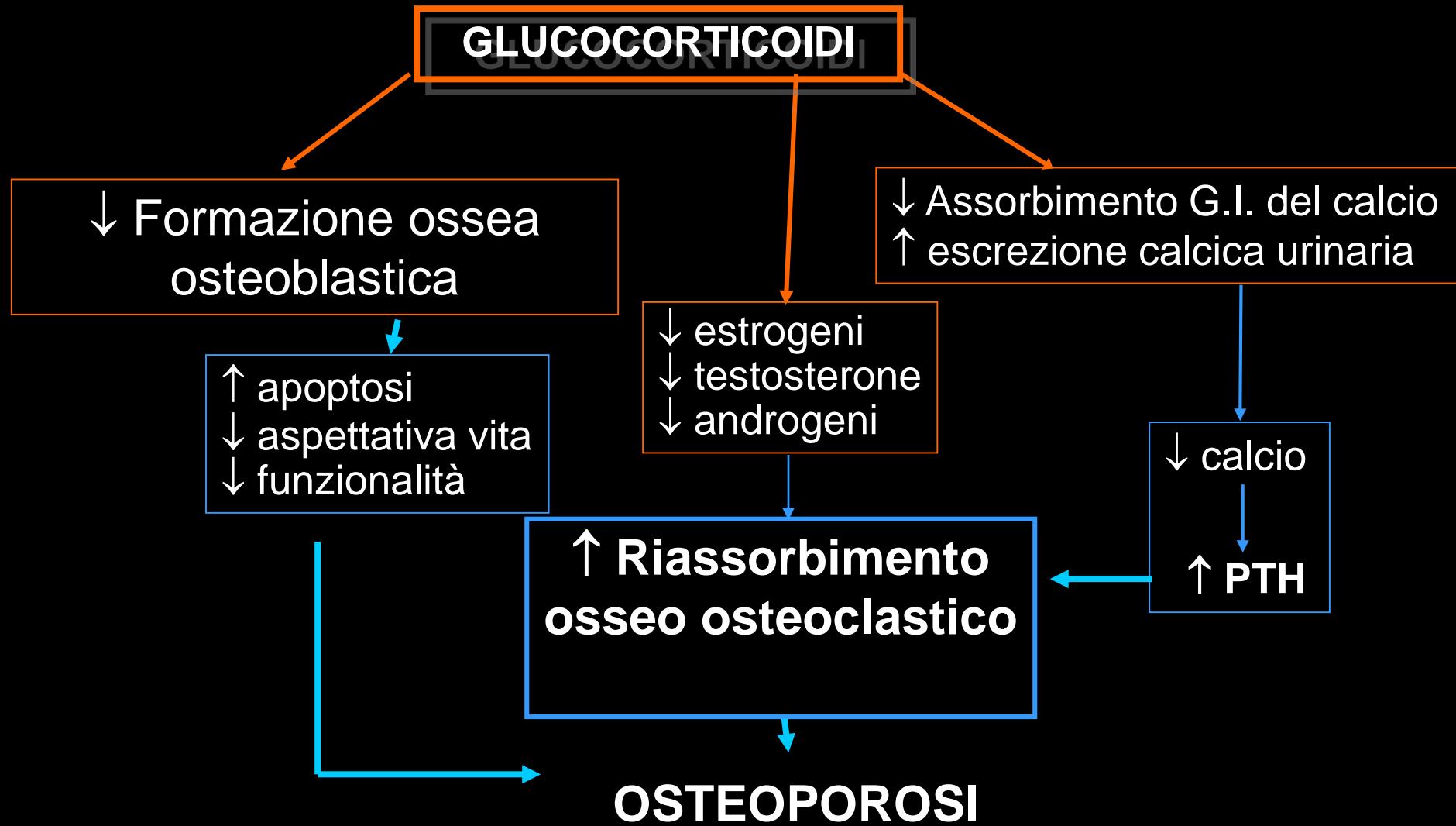
Deflazacort

Derivato del prednisolone che mostrerebbe un minore effetto calciurico ed osteopenizzante del prednisone ma non esclude il rischio di OP e di fratture

Rapporto di equivalenza di efficacia (1,2:1) utilizzato negli studi comparativi è stato messo in dubbio e si ritiene più giusto, almeno in alcune patologie (asma, polimialgia reumatica) un rapporto di 1,4:1

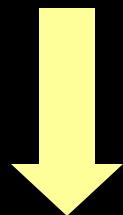


OSTEOPOROSI DA GC



Individual Susceptibility to GIOP

11 β Hydroxysteroid Dehydrogenase enzymes (11 β HSDs)



Type 1, Activating



Age
Endogenous /exogenous GC
IL-1 β , TNF α

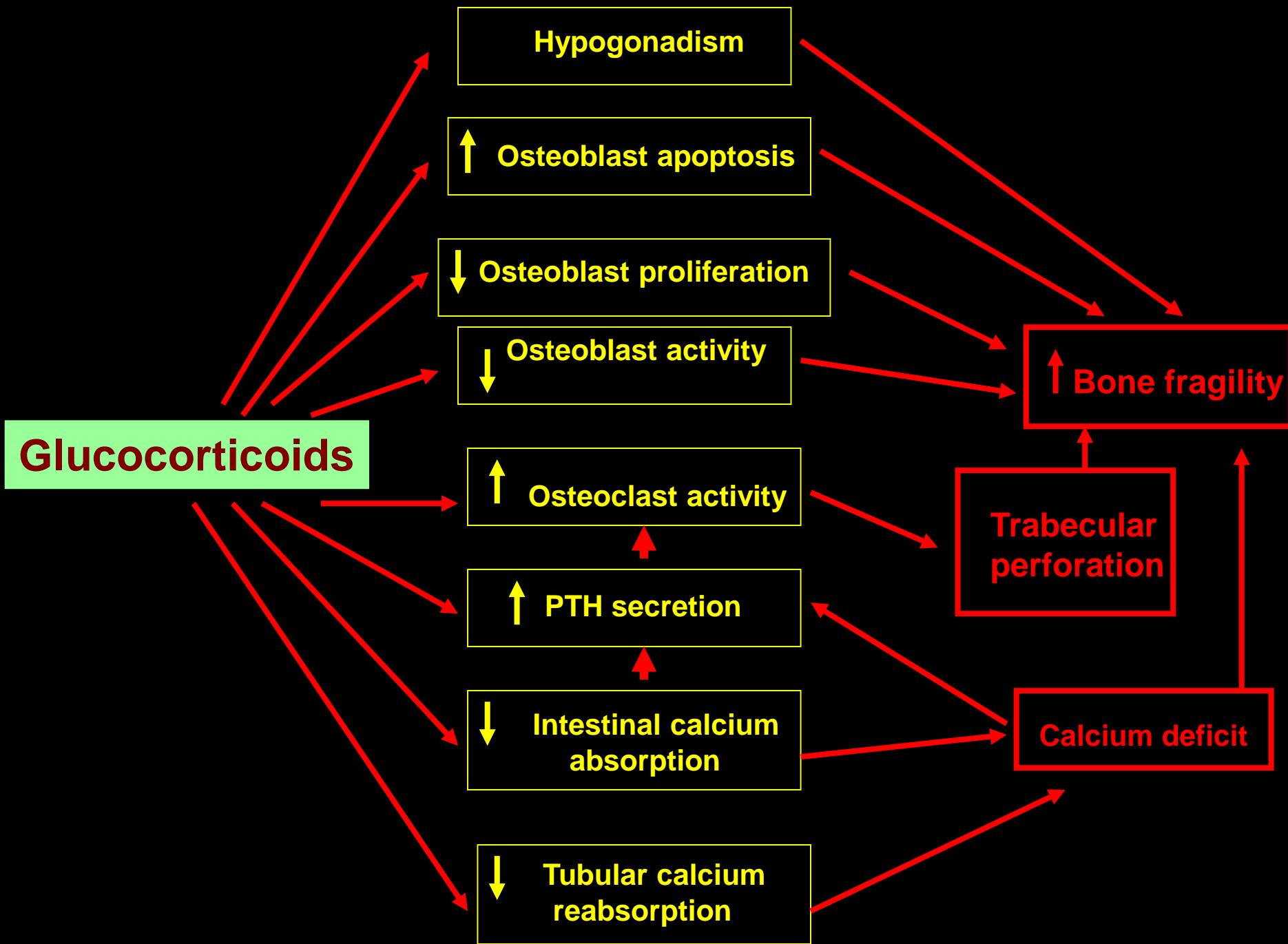
CORTISONE



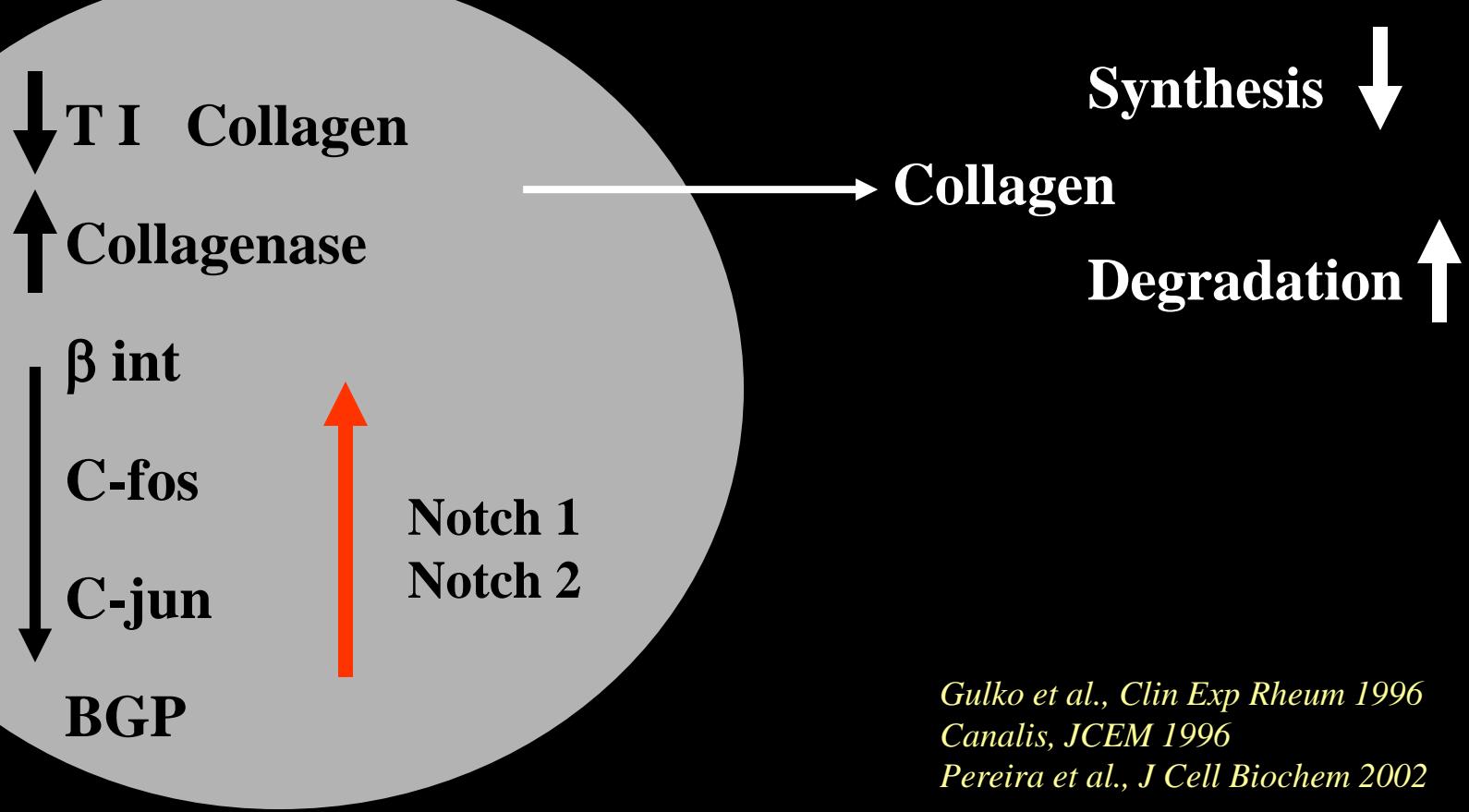
CORTISOL (11-OH Cortisone)

Type 2, Disactivating

Difference in 11 β HSD1 activity may be an important mediator of individual susceptibility to GIOP



Direct effects of glucocorticoids on osteoblasts gene expression



Gulko et al., Clin Exp Rheum 1996
Canalis, JCEM 1996
Pereira et al., J Cell Biochem 2002

Guida per un paziente che inizia trattamento cronico con steroidi (> 3 mesi)

Le misure preventive devono iniziare al più presto

Valutare e modificare eventuali fattori di rischio :

- abolire o ridurre il fumo**
- ridurre il consumo di alcool se eccessivo**

Educazione del paziente

- mantenere una adeguata attività fisica**

Aggiungere calcio e vitamina D

Aggiungere Bisfosfonati (con cautela nelle donne in premenopausa)

Guida per un paziente in trattamento cronico con steroidi (>5 mg/die Prednisone)

Valutare e modificare eventuali fattori di rischio

Educazione del paziente

Calcio e vitamina D

Prescrivere HRT se indicata

Valutare BMD (L2-L4 o femore):

se T score <-1 : aggiungere bisfosfonati (cautela nelle donne in premenopausa) o altra terapia se controindicati o non tollerati (SERM calcitonina)

se T score >-1 continua con Calcio e vitamina D

Osteoporosi da glucocorticoidi

Terapia ormonale sostitutiva

I pazienti in terapia steroidea cronica possono sviluppare ipogonadismo

La presenza di ipogonadismo deve essere valutata e, se presente, trattata

Donne

in pazienti con AR in postmenopausa trattate con basse dosi di GC la terapia sostitutiva incrementa la BMD a livello lombare ma non a livello femorale.

Nelle donne in premenopausa che presentano irregolarità mestruali durante terapia con GC

Uomini

In pazienti con bassi livelli di testosterone trattati con GC, la terapia sostitutiva con testosterone aumenta la BMD a livello lombare ma non a livello femorale. Controllo per cancro della prostata

Linee guida terapeutiche per un paziente da trattare a lungo termine con GC



1. Assenza di fratture

2. GC < 5 mg/d

3. Perdita BMD dopo 1 anno > 4%

4. T score > - 1

5. Assenza di fattori di rischio e patologie associate

Calcio + vitamina D

Devono essere presenti tutti i 5 fattori

Follow up di un paziente in trattamento cronico con steroidi

Se il paziente assume calcitriolo:

Dopo 1 mese valutare calciuria

**se > 300 mg/die : aggiungere tiazidici o
ridurre dose di calcitriolo o di calcio**

Dopo 6-12 mesi ripetere BMD:

se riduzione BMD $> 5\%$ modificare la terapia

se stabile o $< 5\%$ continuare la terapia

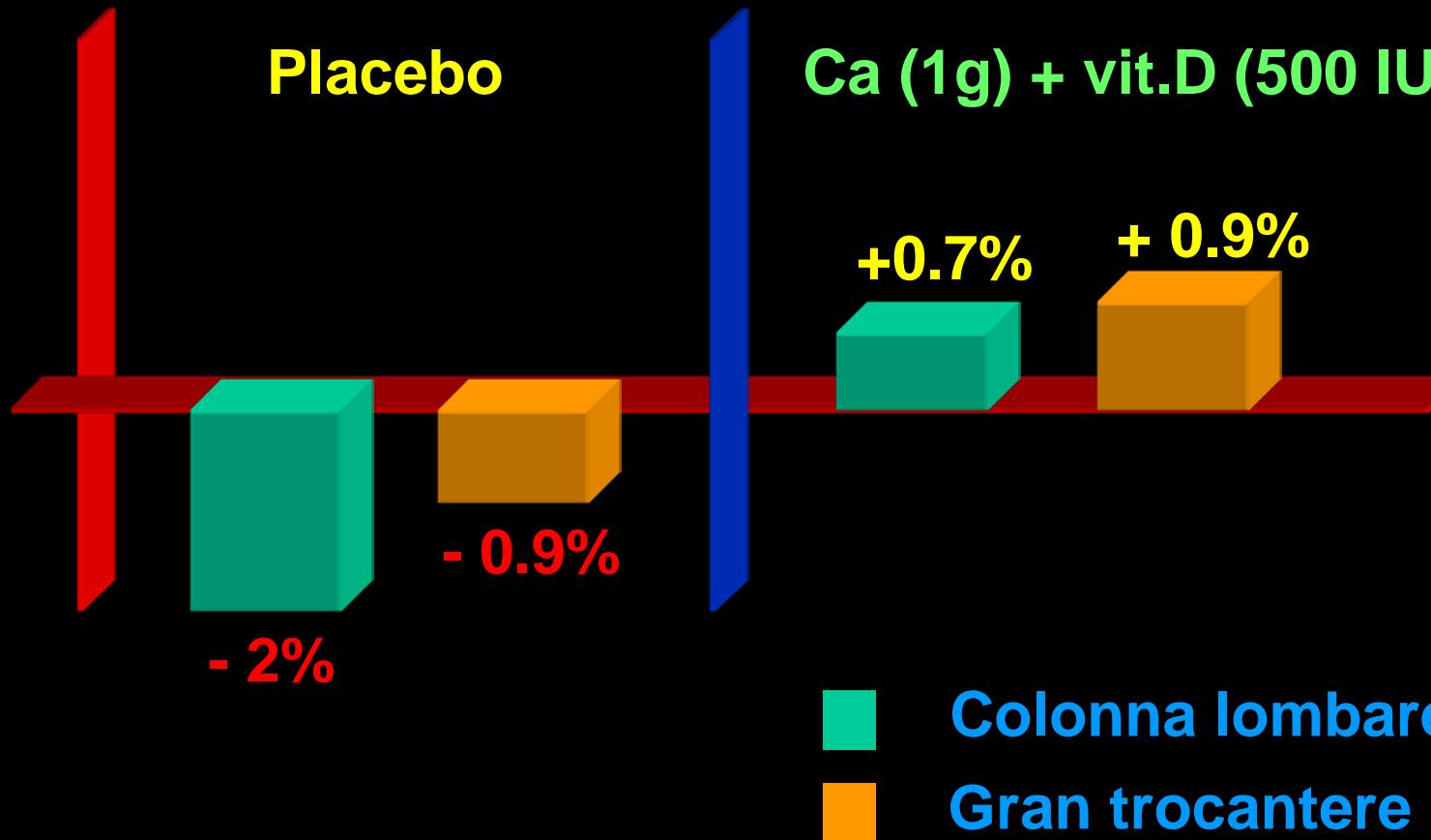
GIOP - Prevention

Almost all the currently available agents to treat postmenopausal OP have been evaluated for GIOP

- Calcium and Vitamin D
 - Calcitonin
 - Hormonal Replacement Therapy (HRT)
 - Bisphosphonates
 - PTH
-

Osteoporosi da glucocorticoidi

Terapia con calcio e vitamina D



Buckley et al 1996

Calcitriol, Vitamin D and Alendronate in GIOP Prevention and Treatment

Group	L-BMD after 2 years	P
Calcitriol 0.5-0.75 µg (n = 67)	- 0.7%	ns
30K U Vit D/week + Ca 0.5 g/d (n = 64)	- 0.5%	ns
Alendronate 10 mg/d + Ca 0.5 g/d (n = 64)	+5.9%	< 0.001

No significantly different effect on femoral neck BMD

Ca & Vit D in GIOP

Summary of the Evidence

- An adequate intake of Calcium (1.2-1.5 g) and Vitamin D (600-800 IU) is mandatory
 - This approach does not prevent fractures in GIOP
 - Calcitriol and alfacalcidol require careful monitoring of urine and serum calcium; probably no significant benefit over plain Vitamin D
-

Bisphosphonates in GIOP

GC

↓ Osteoclast apoptosis
(early)

↑ Osteoblast/cyte apoptosis

Rapid reduction of BMD
(6-12 months)

Rapid increase Fx risk (6-
12 months)

BFs

↑ Osteoclast apoptosis
(early)

↓ Osteoblast/cyte apoptosis

Rapid increase of BMD
(6-12 months)

Rapid reduction of Fx risk
(12 months)

Bisfosfonati nell'osteoporosi da GC

Sempre in associazione con calcio e vitamina D

- 1) Pazienti che iniziano terapia GC (≥ 5 mg die di Prednisone per ≥ 3 mesi). Prevenzione della perdita ossea**
- 2) Pazienti in terapia cronica con GC con documentata OP (BMD) o presenza di frattura OP**
- 3) Pazienti in terapia GC che presentano fratture OP mentre assumono HRT o nei quali la HRT non è tollerata**

Alendronate in GIOP

Patients

- **560 men and women 17-83 years old receiving chronic GC therapy (average daily GC dose 7.5 mg of prednisone); 34% newly exposed, 66% in therapy for > 4 months**

Treatment

- **Alendronate 2.5 mg/day*, Alendronate 5 or 10 mg/day, or placebo**
- **Ca 0.8-1.0 g/day and vitamin D 250-500 IU/day for all patients**

Duration

- **48 weeks of double-blind therapy followed by 12 months of blinded extensions (n=208)**
-

* The 2.5 mg dose group was included in the multinational study. Patients receiving 2.5 mg during the original studies were switched to 10 mg during the blinded extensions.

Scopo dello studio

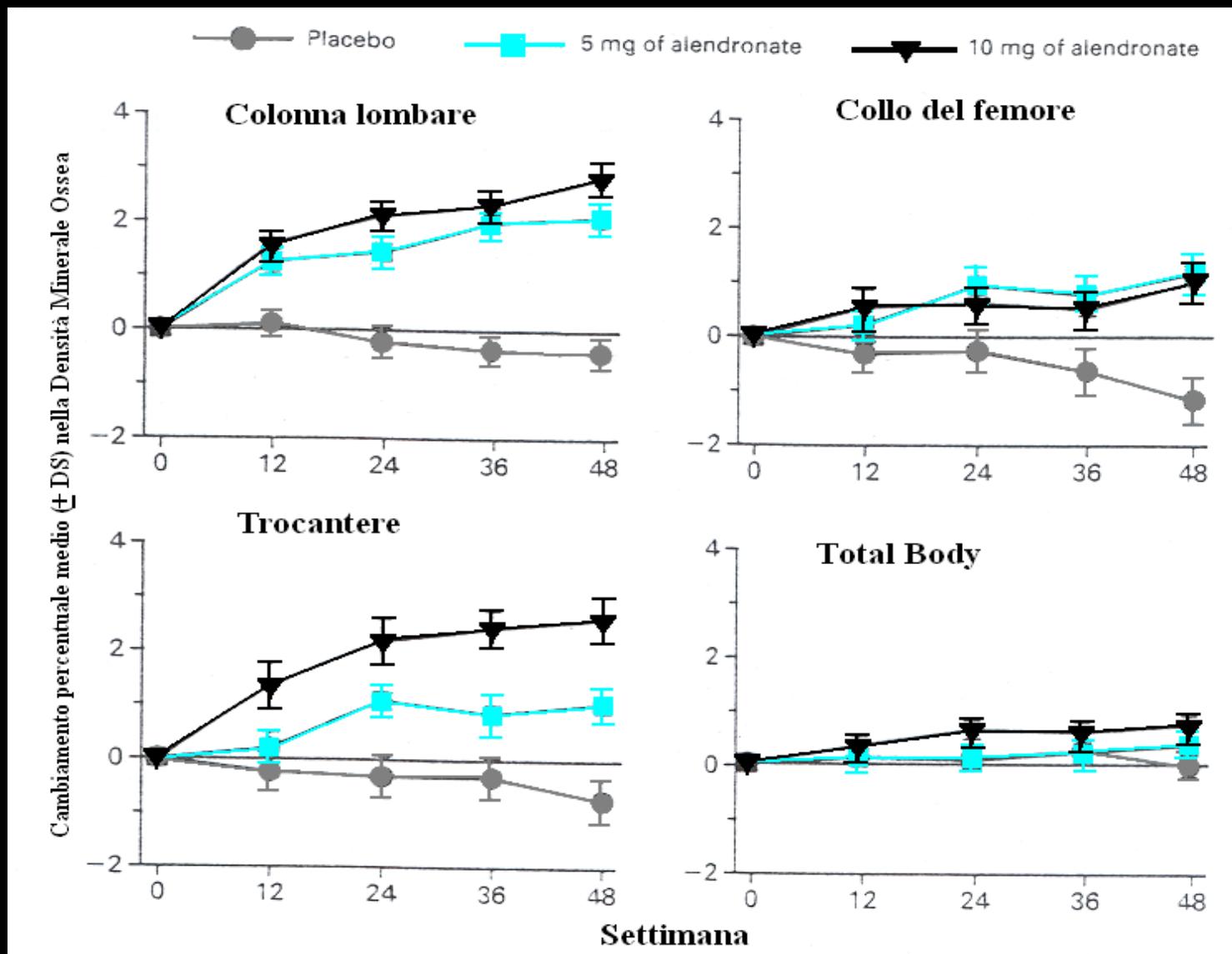
Obiettivo primario:

- **variazione della BMD del rachide lombare**

Obiettivi secondari:

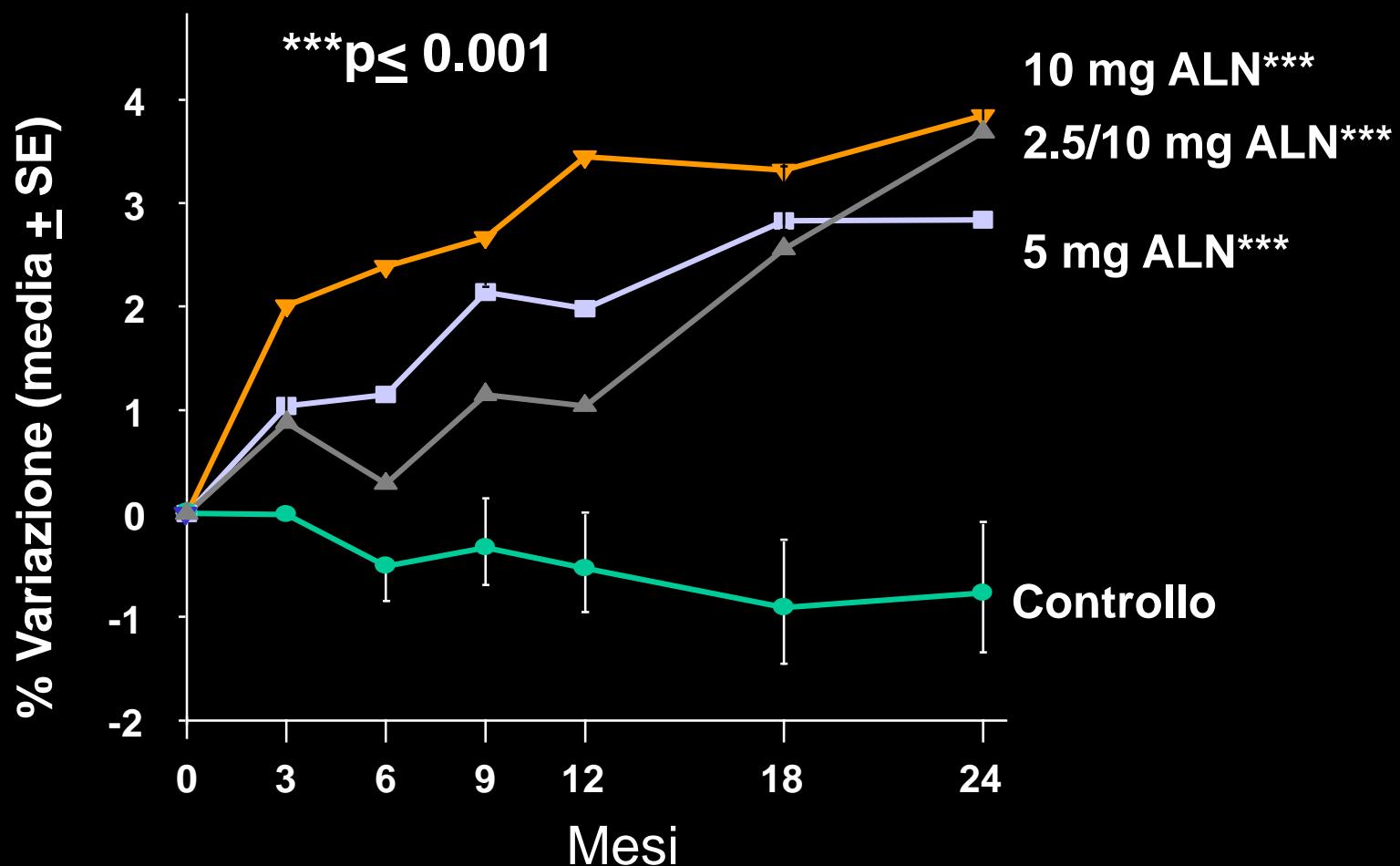
- **variazione della BMD femorale (collo e trocantere) e total body**
- **variazioni dei markers biochimici**
- **incidenza di nuove fratture vertebrali**

Effetti di ALN sulla DMO

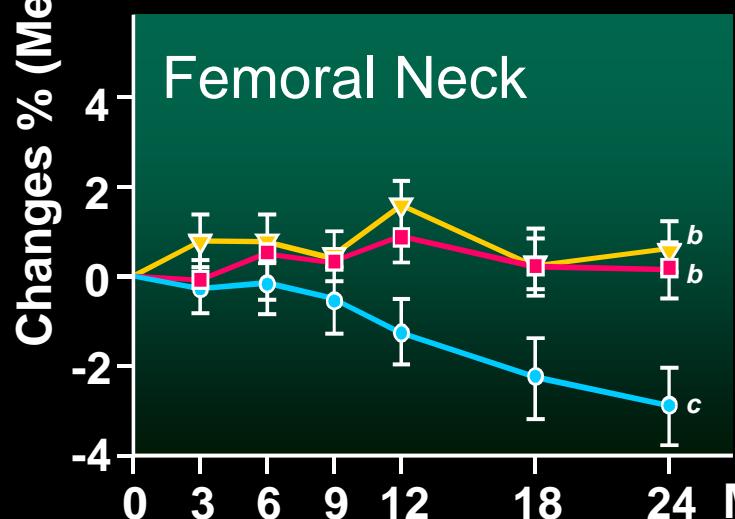
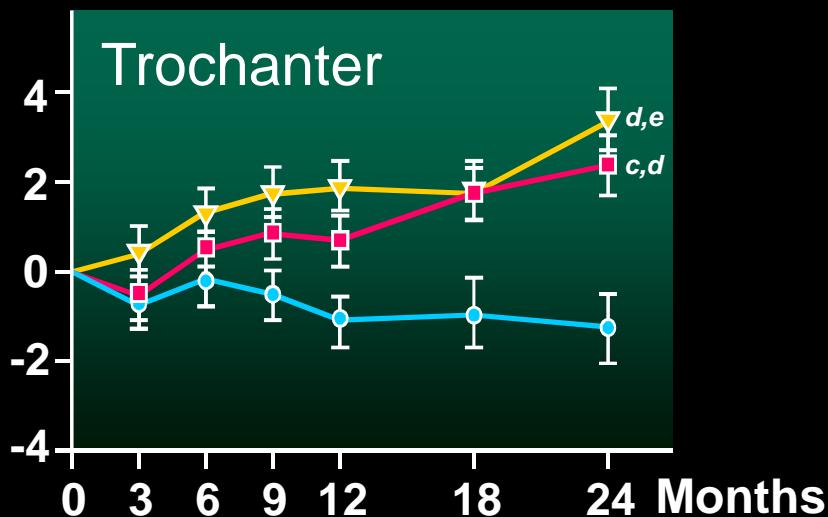
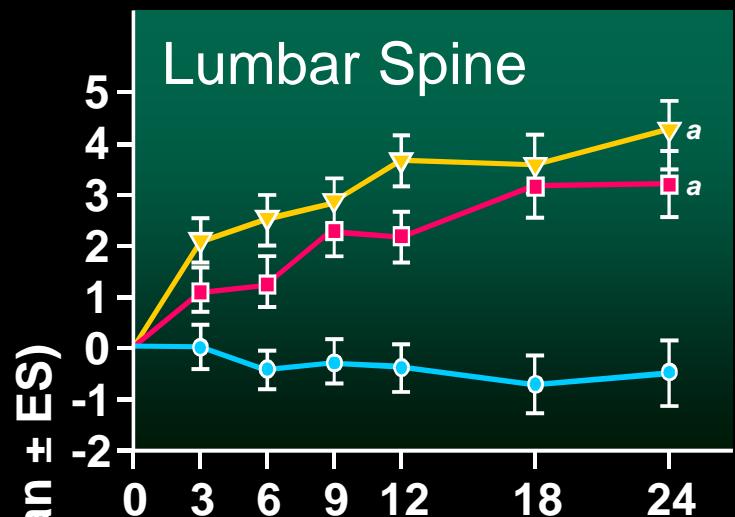


Estensione dello studio GIOP

endpoint primario: DMO della colonna lombare



Alendronate in GIOP - BMD Changes



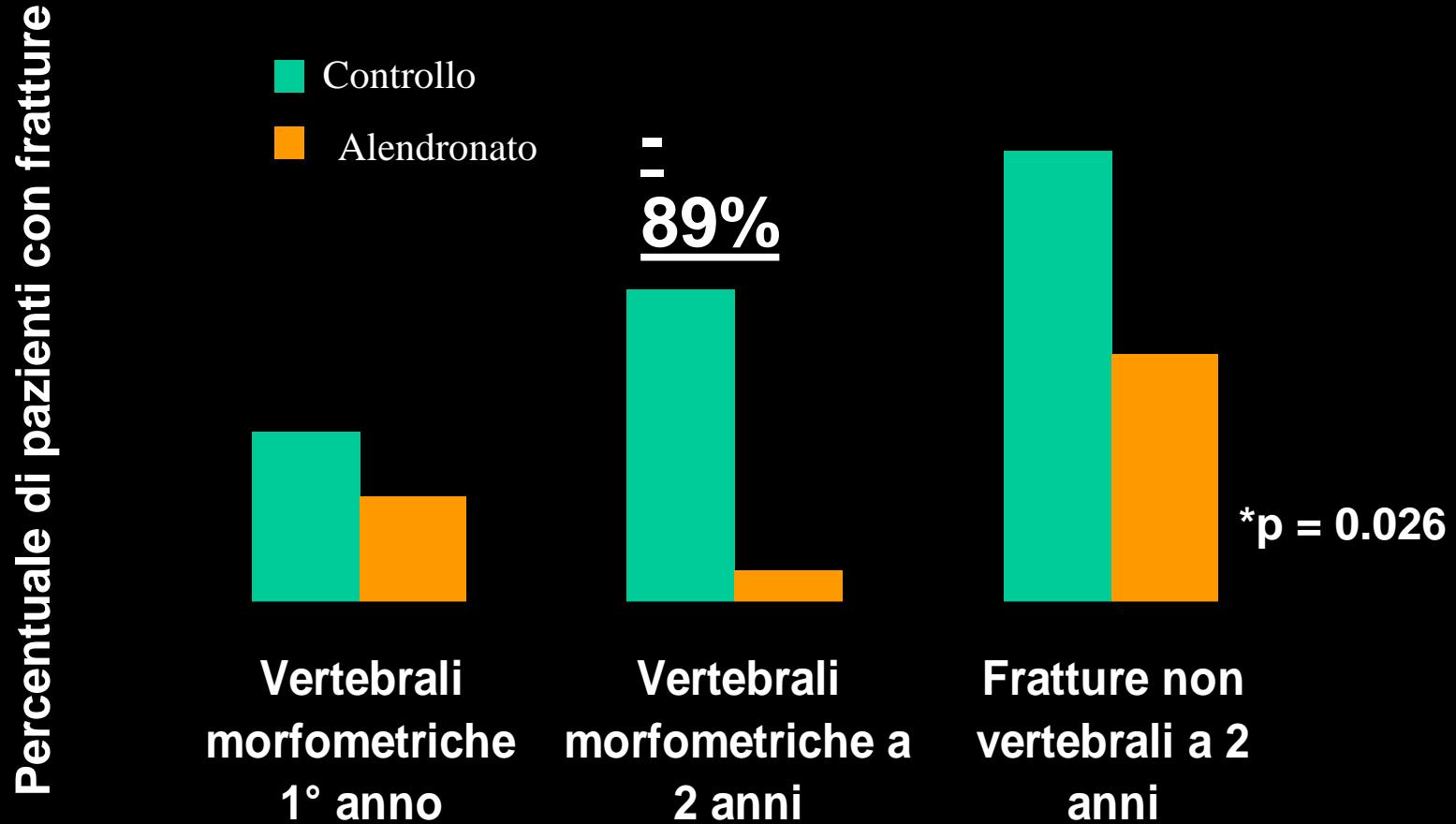
▼ Alendronate 10 mg (n=51)
■ Alendronate 5 mg (n=59)
○ Placebo (n=53)

a - p<0.001 vs. baseline and placebo at 24 mo
b - p<0.01 vs. placebo
c - p<0.01 vs. baseline
d - p<0.001 vs. placebo
e - p<0.001 vs. baseline

at 24 mo:

GIOP

Alendronato e incidenza di fratture



Saag KG, et al. NEJM 1998

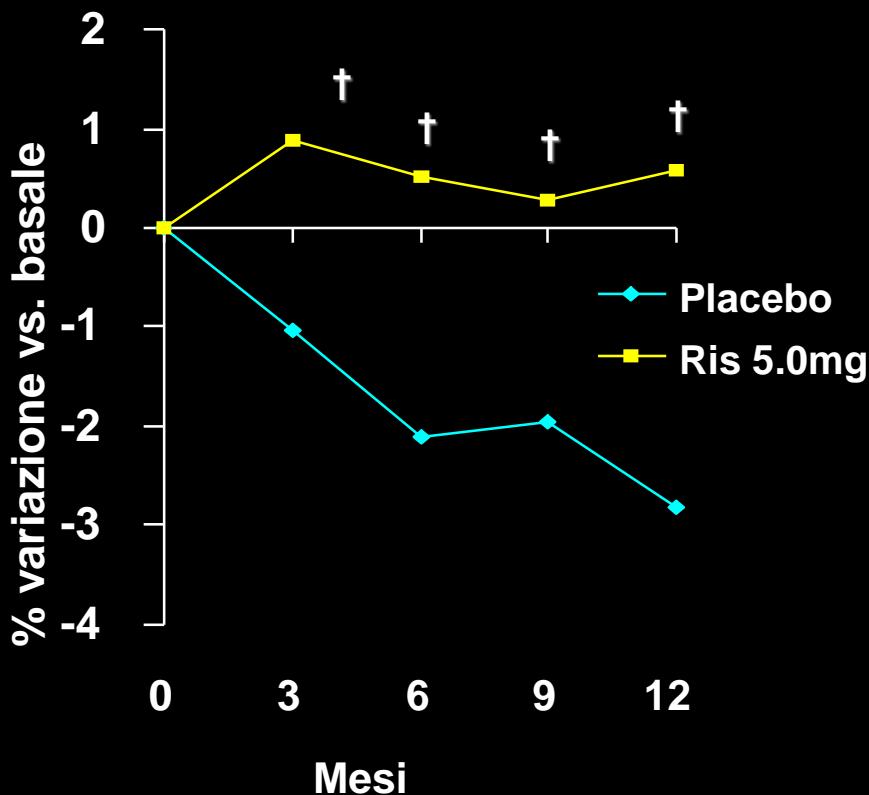
Adachi J, et al. Arthritis & Rheumatism 2001

Studi GIOP: BMD Colonna Lombare

12 mesi diff. = 3.8%
5mg. vs. placebo

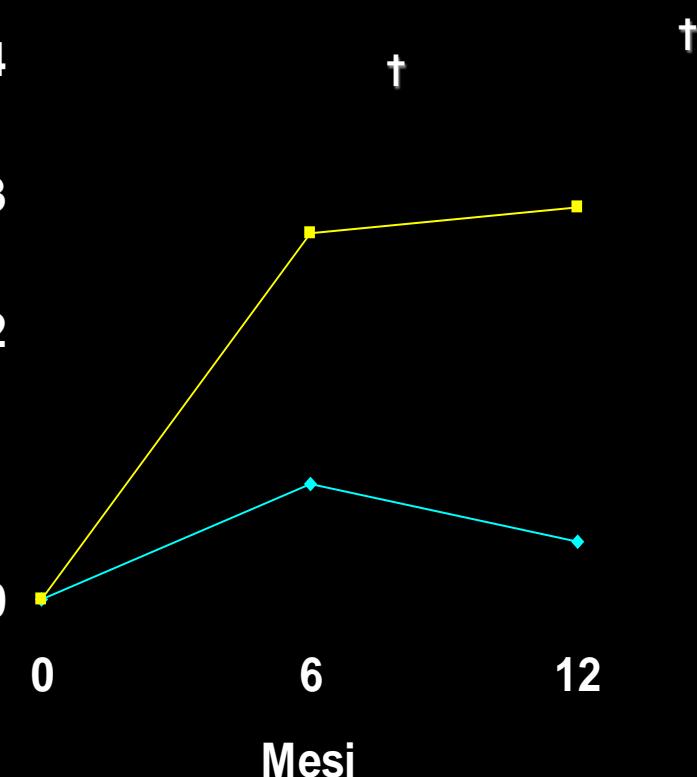
* $p < 0.05$ vs basale
† $p < 0.05$ vs placebo

12 mesi diff. = 2.7%
5mg. vs. placebo



Studio Prevenzione - RCP

Cohen, et. al. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2309-18.

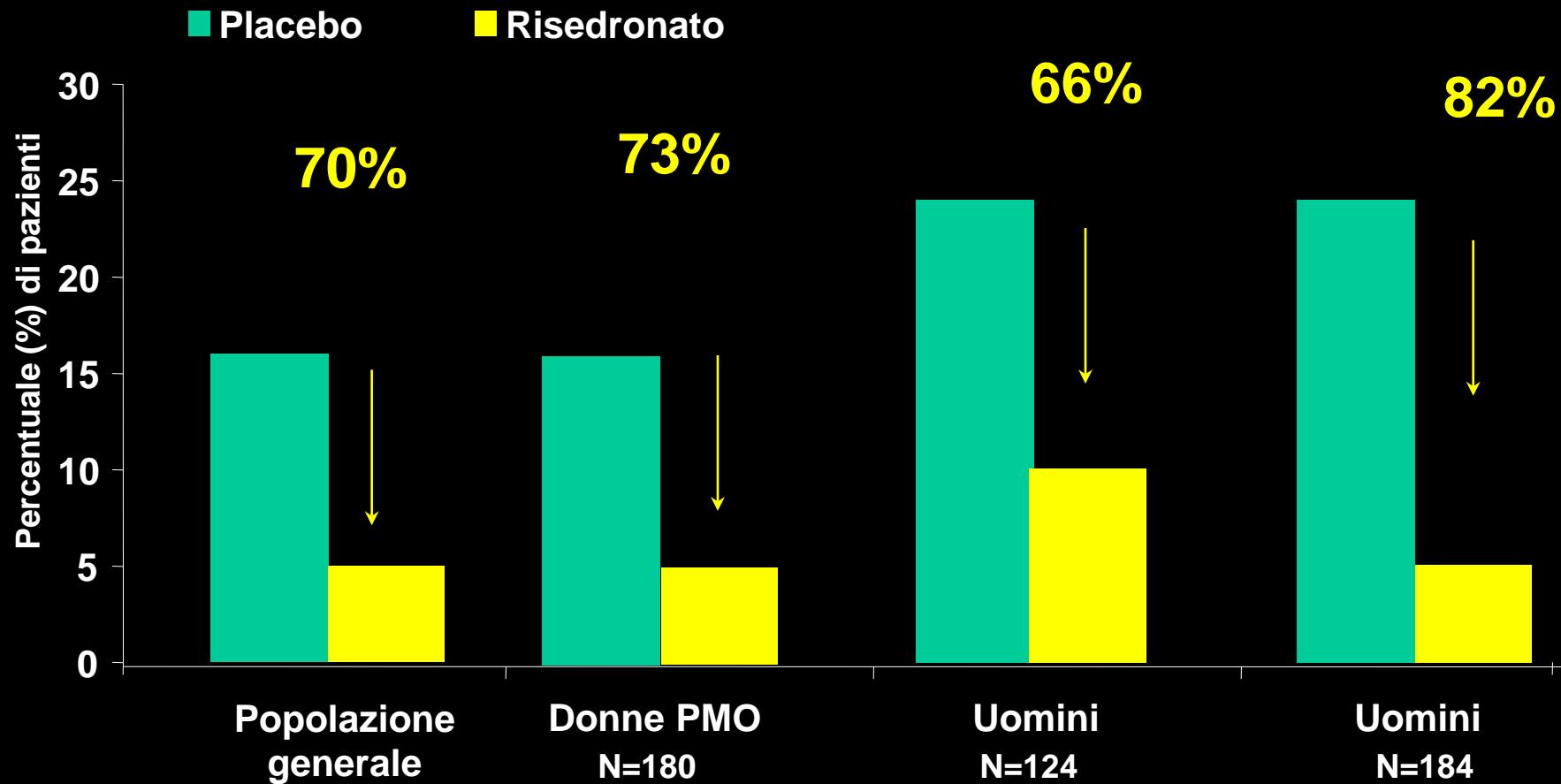


Studio Trattamento - RCT

Reid, et. al., *JBMR* 2000;15(6):1006-1013

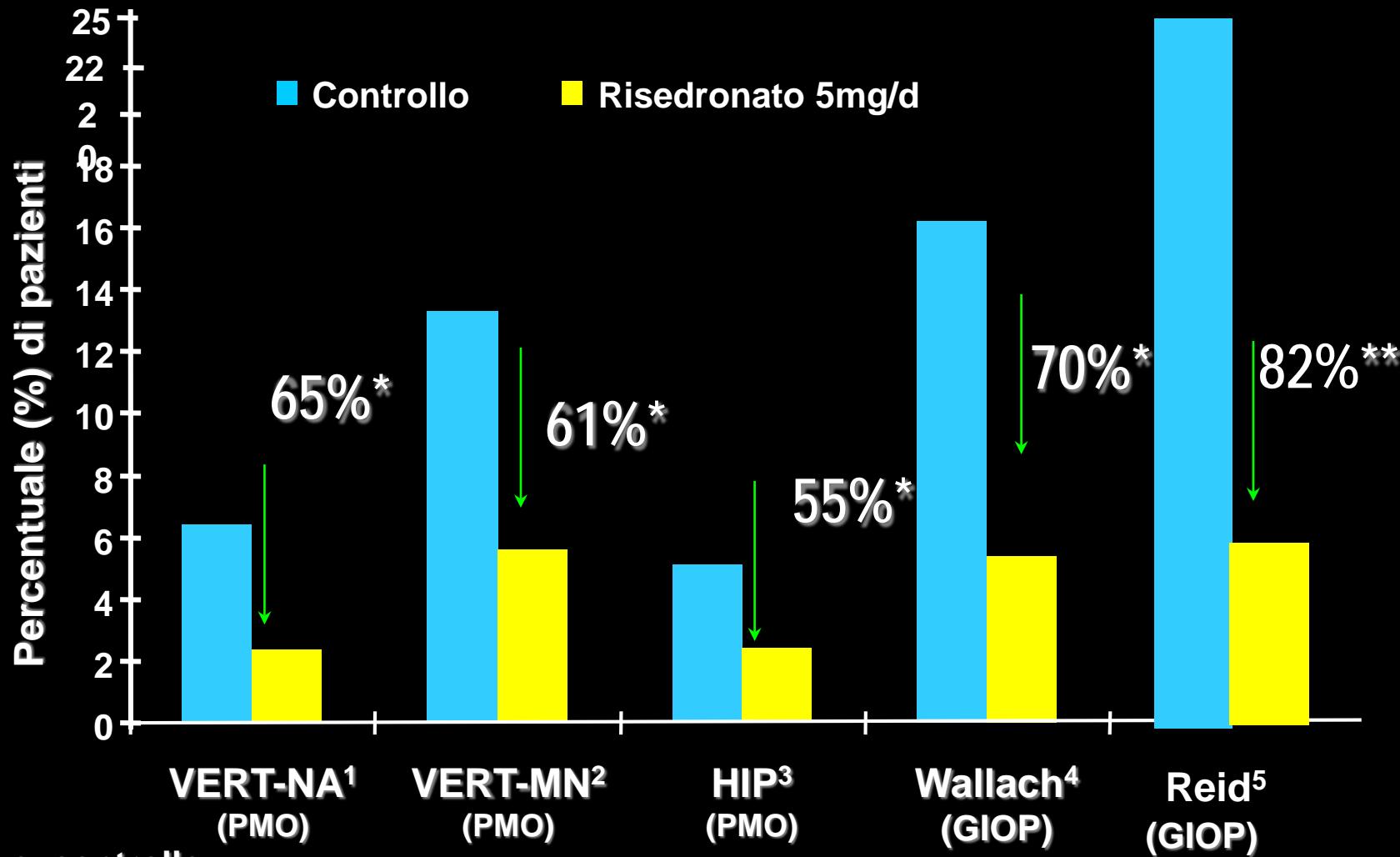
GIOP: Efficacia antifratturativa

Riduzione fratture vertebrali ad un anno



Wallach et al. Cal Tiss Int 2000; 67: 277-85
Reid et al, Calc Tissue Int 2001; 69: 242-247

Risedronato: riduzione delle fratture vertebrali ad un anno in PMO e GIOP



*p<0.05 vs. controllo

**p=0.008 vs. controllo

1. Harris et al. JAMA 1999; 2. Reginster et al. Osteoporos Int 2000; 3. Heaney et al. Osteoporos Int 2002;

4. Wallach, et al. Calcif Tiss Int 2000; 5. Reid et al. Calcif.Tiss Int 2001

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

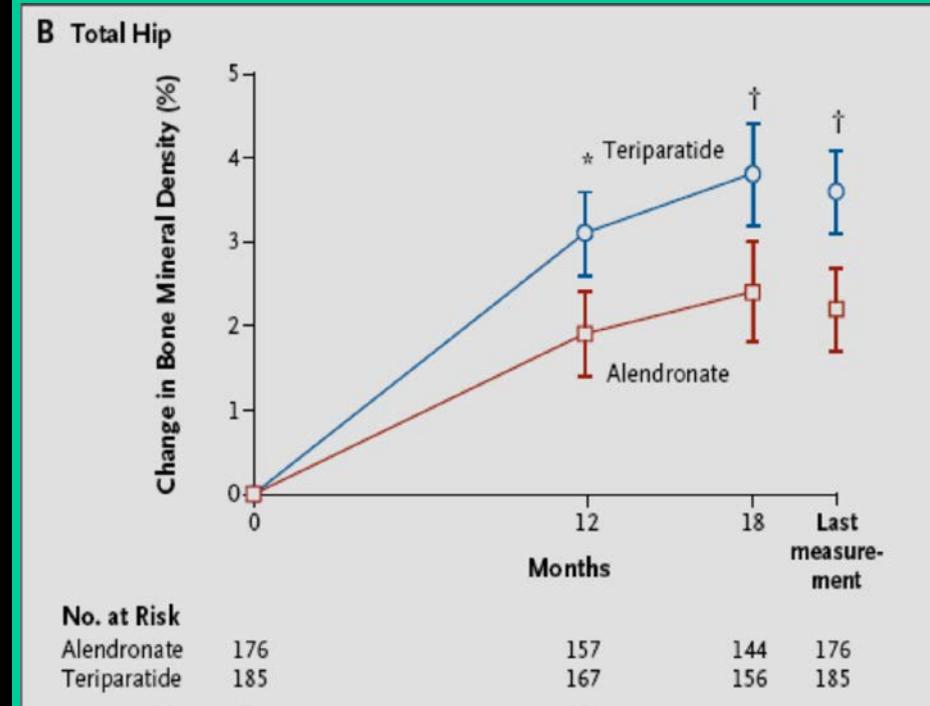
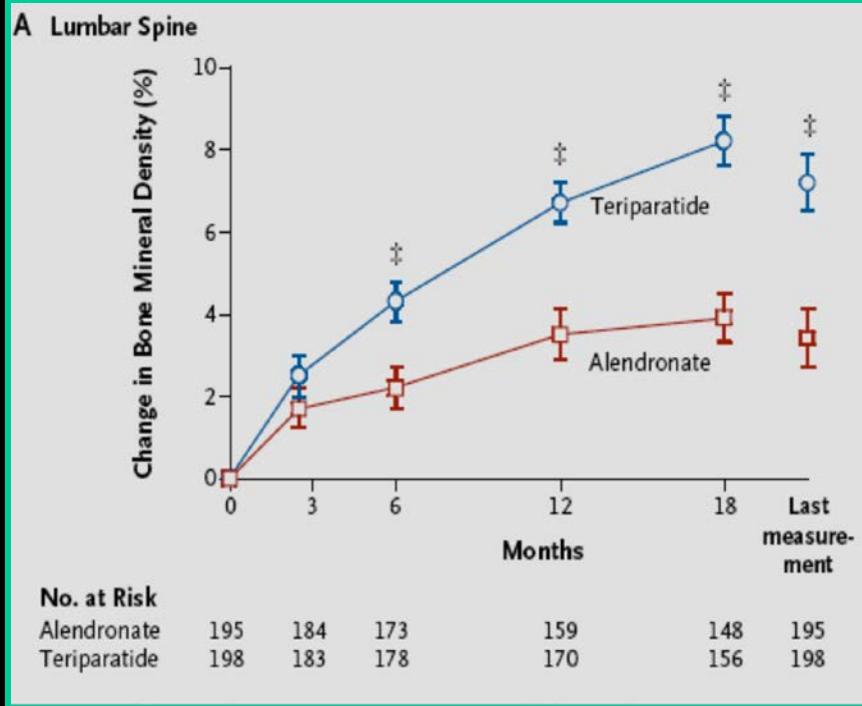
Kenneth G. Saag, M.D., Elizabeth Shane, M.D., Steven Boonen, M.D., Ph.D.,
Fernando Marín, M.D., David W. Donley, Ph.D., Kathleen A. Taylor, Ph.D.,
Gail P. Dalsky, Ph.D., and Robert Marcus, M.D.

N Engl J Med 2007;357:2028-39

Baseline Characteristics of patients

Variable	Alendronate (N=214)	Teriparatide (N=214)
Age – yr	57.3 ± 14.0	56.1 ± 13.4
Female sex - no (%)	173 (82.7)	172 (80.4)
Median prednisone daily dose – mg	7.8	7.5
Duration of therapy - yr	1.2	1.5
Previous Rx confirmed Vertebral Fx – no (%)	53 (25.4)	62 (30.0)
Lumbar BMD - g/cm ²	0.85 ± 0.13	0.85 ± 0.13
Total Hip BMD - g/cm ²	0.76 ± 0.12	0.74 ± 0.11
Underlying GC-requiring disorders - (%)		
- Rheumatoid Arthritis	51.9	45.8
- SLE	9.8	13.1
- Polymyalgia Rheumatica	3.7	4.7
- Vasculitis	1.4	2.3
- Other Rheumatic disorders	8.4	9.3
- Respiratory disorders	14.5	13.6
- IBD	1.9	1.4
- Other conditions	8.4	9.8

Percent change in mean BMD at the Lumbar Spine and Total Hip from baseline to 18 Months or the last measurement



Summary of New Fractures

Variable	Alendronate (N=214)	Teriparatide (N=214)	P Value
Fractures			
Vertebral — no./total no. (%)*			
Radiographic evidence	10/165 (6.1)	1/171 (0.6)	0.004
Clinical evidence†	3/165 (1.8)	0	0.07
Nonvertebral — no. (%)‡			
Any	8 (3.7)	12 (5.6)	0.36
Nonvertebral fragility	3 (1.4)	5 (2.3)	0.46

Saag KG et al. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39

ORIGINAL ARTICLE

Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Kenneth G. Saag, M.D., Elizabeth Shane, M.D., Steven Boonen, M.D., Ph.D.,
Fernando Marin, M.D., David W. Donley, Ph.D., Kathleen A. Taylor, Ph.D.,
Gail P. Dalsky, Ph.D., and Robert Marcus, M.D.

.... On the basis of the known pathophysiology of glucocorticoid-induced Osteoporosis and of these results, Teriparatide might be considered as a therapeutic strategy for patients at high risk for fracture.....