

***Position paper a cura della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro***

---

**Il profilo di sicurezza dei farmaci per il trattamento dell'Osteoporosi.**

**Revisione critica della letteratura\***

M. Varenna<sup>1</sup>, F. Bertoldo<sup>2</sup>, M. Di Monaco<sup>3</sup>, A. Giusti<sup>4</sup>, G. Martini<sup>5</sup>, M. Rossini<sup>6</sup>.

**\* A nome e per conto della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie Metaboliche dello Scheletro**

**\* Approvato dalla Società Italiana di Reumatologia**

<sup>1</sup> Centro per la Diagnosi e il Trattamento delle Patologie Osteometaboliche. Day Hospital Reumatologia. Istituto Ortopedico Gaetano Pini. Milano

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Clinica di Medicina Interna D, Università degli Studi di Verona. Verona

<sup>3</sup> Centro Specializzato in Malattie Metaboliche dell'Osso. Divisione di Medicina Fisica e Riabilitazione. Presidio Sanitario San Camillo, Torino

<sup>4</sup> Dipartimento di Gerontologia e Scienze Motorie, Ospedale Galliera, Genova

<sup>5</sup> Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze Università di Siena. Siena

<sup>6</sup> Sezione di Reumatologia. Dipartimento di Medicina. Università di Verona. Verona

# Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature\*

*\*On behalf of The Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism,  
and Skeletal Diseases (SIOMMMMS);*

*\*Endorsed by the Italian Society of Rheumatology (SIR);*

**M. Varenna<sup>1</sup>, F. Bertoldo<sup>2</sup>, M. Di Monaco<sup>3</sup>, A. Giusti<sup>4</sup>, G. Martini<sup>5</sup>, M. Rossini<sup>6</sup>**

*<sup>1</sup>Bone Diseases Unit, Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan;*

*<sup>2</sup>Department of Biomedical and Surgical Sciences, Unit of Diseases of Mineral Metabolism and the Bone, University of Verona, Verona; <sup>3</sup>Osteoporosis Research Center, Division of Physical Medicine and Rehabilitation, San Camillo Hospital, Torino; <sup>4</sup>Bone Clinic, Department of Geriatrics and Musculoskeletal Sciences, E.O. Galliera Hospital, Genova; <sup>5</sup>Department of Medical, Surgical and Neurological Sciences University of Siena, Siena; <sup>6</sup>Rheumatology Section, Department of Medicine, University of Verona, Verona, Italy*

## SUMMARY

The range of osteoporosis treatments is increasingly large and, like any disease, the pharmacological management of patients should involve a risk/benefit evaluation to attain the greatest reduction in risk of fracture with the lowest incidence of adverse events. The aim of this review is to critically appraise the literature about the safety issues of the main pharmacological treatments of osteoporosis. This document is the result of a consensus of experts based on a systematic review of regulatory documents, randomized controlled trials, meta-analyses, pharmacovigilance surveys and case series related to possible adverse drug reactions to osteoporosis treatment with calcium and vitamin D supplements, bisphosphonates, strontium ranelate, selective estrogen receptor modulators, denosumab, and teriparatide. As expected, randomized controlled trials showed only the most common adverse events due to the samples size and the short observation time. Case series and observational studies are able to provide data about uncommon side effects, but in some cases a sure cause-effect relationship needs still to be confirmed. Consistently with methodological limitations, the newer drugs have a tolerance profile that has not been fully explored yet. Osteoporosis treatments showed an overall good tolerance profile with rare serious adverse events that, however, must be well known by the clinician who prescribes these drugs. The concern about possible adverse events should be weighed against the reduction of morbidity and mortality associated with a significant fracture risk reduction.

**Key words:** *Osteoporosis, Treatment, Pharmacology, Side effects.*

## **RIASSUNTO**

Scopo del presente documento è quello di fornire al clinico una rassegna aggiornata ed indipendente del profilo di tolleranza dei farmaci impiegati per la prevenzione delle fratture da fragilità. Tale argomento rappresenta spesso una fonte di incertezza in ragione dei limiti metodologici degli studi attraverso i quali gli eventi avversi correlati ai diversi trattamenti vengono individuati e censiti. Il dato globale che emerge dalla revisione della letteratura è che il profilo di sicurezza di tale classe farmacologica è globalmente buono. Gli eventi avversi gravi sono rari e in generale il rapporto rischio/beneficio è a favore dell'utilizzo di tali farmaci.

## **Introduzione**

Se fino ad alcuni decenni orsono il percorso decisionale che il sanitario seguiva nella prescrizione di un farmaco faceva unicamente riferimento al bagaglio di conoscenze e di esperienza individuale, attualmente la prescrizione terapeutica non può prescindere dai dati di evidenza clinica desumibili dalla letteratura medica. Questa necessità è resa oltremodo obbligatoria quando l'obiettivo terapeutico è la prevenzione di un evento patologico legato alla presenza di una malattia cronica, ovvero situazioni in cui le strategie terapeutiche possono avere un respiro estremamente dilatato nel tempo, ove l'esperienza di un singolo medico non riesce a far collimare la terapia prescritta con la percezione dei risultati raggiunti e raggiungibili.

In questo ambito, le scelte terapeutiche per l'Osteoporosi (OP) presentano ulteriori difficoltà: a fronte di un armamentario terapeutico che negli ultimi anni si è notevolmente arricchito di farmaci che dispongono di meccanismi d'azione differenti, mancano dati di letteratura che possono offrire un confronto diretto in termini di efficacia tra le diverse opzioni per il tramite di studi comparativi. Inoltre, quando diventa imprescindibile valutare il profilo di sicurezza dei diversi farmaci nel trattamento del paziente anziano che presenta frequentemente comorbidità ed assume cronicamente altre terapie farmacologiche, emerge un paradosso legato alla durata relativamente breve degli studi di registrazione i quali, per convenzione internazionale, sono limitati ai tre anni, mentre il respiro delle strategie terapeutiche volte a prevenire le fratture da fragilità si sviluppa in intervalli di tempo sensibilmente più lunghi.

Se quindi rimane solitamente irrisolto per molto tempo il dato sulla sicurezza a lungo termine, i dati di letteratura medica che possono chiarire queste istanze fanno molto spesso riferimento a studi osservazionali post-marketing, dai quali desumere il profilo di sicurezza della “miglior scelta terapeutica possibile” è spesso estremamente difficoltoso in ragione del disegno e quindi della modesta attendibilità di tali studi. Inoltre, la mancanza o lo scarso utilizzo di registri nazionali o internazionali dove riferire gli eventuali eventi avversi osservati non contribuisce a sviluppare una corretta visione sulla reale incidenza di questi ultimi. A confondere ulteriormente le problematiche connesse alla sicurezza a lungo termine dei farmaci vi sono alcune “strategie commerciali” delle industrie farmaceutiche che, sottolineando il rischio di effetti collaterali dei diversi farmaci, ritengono in questo modo di esercitare delle spinte in grado di modificare a loro favore gli equilibri delle prescrizioni.

Nel tentativo di fare chiarezza nell'ambito di queste problematiche, la società scientifica firmataria di questo documento ha affidato ad una commissione di esperti il compito di rivedere tutta la letteratura disponibile pubblicata negli ultimi decenni, al fine di produrre un documento in grado di

offrire al clinico una valutazione la più obiettiva possibile circa il reale profilo di sicurezza di tutti i farmaci attualmente in commercio per la prevenzione delle fratture da fragilità.

## **Calcio**

Un introito deficitario di calcio e un conseguente bilancio calcico negativo conducono ad una situazione di ipoparatiroidismo secondario in grado di stimolare il turnover osseo e indurre un accelerato processo di perdita di massa ossea. In soggetti con un ridotto introito, le supplementazioni di calcio (associate o meno alla vitamina D) hanno mostrato un'attività antifratturativa evidente soprattutto nell'anziano e nei pazienti in terapia cronica con corticosteroidi. L'associazione con una supplementazione calcica è stata infine sistematicamente impiegata in tutti gli studi che hanno indagato l'attività antifratturativa con altri farmaci.

### ***Supplementi di calcio e rischio cardiovascolare***

Il rapporto tra supplementi di calcio e rischio di eventi cardiovascolari è stato oggetto di numerosi studi osservazionali e trial randomizzati controllati (RCT), con risultati contraddittori. Nella maggior parte degli studi, compreso l'RCT più ampio condotto su oltre 36.000 donne seguite per 7 anni, non sono stati rilevati effetti significativi (1-7). Tre studi hanno invece indicato un aumento del rischio relativo in donne (8), uomini e donne (9), o solo negli uomini ma non nelle donne (10), mentre un unico dato osservazionale ne ha viceversa mostrato la riduzione (11), confermata dopo oltre 20 anni di follow-up (12). Lo studio più recente (13) ha mostrato l'aumento della mortalità sia da ogni causa, sia cardiovascolare con i supplementi di calcio solo nelle donne con elevato introito di calcio alimentare (> 1400 mg/die), che di per sé era già causa di lieve aumento di rischio. Le revisioni sistematiche e le metanalisi hanno a loro volta fornito risultati contrastanti: è stato sostenuto che non vi è variazione significativa del rischio cardiovascolare (14-17) o che il rischio aumenta del 30% circa per il solo infarto del miocardio, ma senza coerenti variazioni significative degli altri eventi, inclusi di ictus, morte improvvisa o combinazione di ictus, infarto miocardico e morte improvvisa (18). L'assunzione combinata di calcio e vitamina D, usualmente raccomandata (19-21) e prevalente nella pratica clinica (22) ha ridotto significativamente la mortalità da ogni causa (23), mentre, in altre segnalazioni, ha aumentato il rischio di eventi cardiovascolari (24). Neanche l'approccio fisiopatologico ha contribuito a dissipare i dubbi: i supplementi di calcio sono stati correlati sia al miglioramento di diversi fattori di rischio (16,25), sia a potenziali effetti sfavorevoli, come la genesi di calcificazioni vascolari (26), peraltro non confermate (27). In sintesi, l'attuale letteratura non fornisce risposte univoche (28). A generare incertezza contribuiscono i

limiti degli studi disponibili (29): la modalità di raccolta dei dati (eventi spesso autoriportati e comunque non confermati in cieco da comitati indipendenti) in corso di trial disegnati per altri scopi (7), l'analisi limitata a sottogruppi (24), le interferenze con la contemporanea assunzione di calcio con la dieta o con altri supplementi assunti in autonomia (13), la scarsa aderenza al trattamento (30), la concomitante assunzione di dosi diverse di vitamina D (30), l'assunzione in momenti vari della giornata in relazione ai pasti con possibili differenze di picco calcemico (13) e la raccolta incompleta di informazioni sui concomitanti fattori di rischio cardiovascolare.

### ***Supplementi di calcio e rischio di litiasi renale***

A fronte di un effetto protettivo certo esercitato dal calcio contenuto negli alimenti, i supplementi hanno effetti dubbi sul rischio di calcolosi renale. L'aumento del rischio è sostenuto da un ampio studio osservazionale condotto su oltre 91.000 donne seguite per 12 anni (31) e dal Women's Health Initiative, RCT con oltre 36.000 donne seguite per 7 anni (32). Nel primo caso il rischio relativo era pari a 1.20 (IC 95% 1.01-1.41), nel secondo era 1.17 (IC 95% 1.02-1.34) con un eccesso di rischio assoluto comunque modesto (al massimo 2 casi per 10.000 persone/anno). Al contrario, due RCT non hanno mostrato significativi aumenti di rischio (5,33), così come diversi studi osservazionali condotti in circa 45.000 uomini (34,35), 96.000 donne giovani (36) e 78.000 donne dopo la menopausa (37). Una revisione sistematica recente non ha mostrato aumenti di rischio di litiasi nei soggetti con OP trattati con supplementi di calcio (38).

Anche in questo caso la letteratura presenta limiti importanti, in gran parte sovrapponibili a quelli già descritti per il rischio cardiovascolare. Poiché l'effetto protettivo del calcio contenuto negli alimenti viene attribuito al ridotto assorbimento dell'ossalato nel canale digerente, potrebbe essere cruciale assumere i supplementi di calcio ai pasti, in particolare se ricchi di ossalato (31,37).

#### *Sintesi delle evidenze:*

*Non vi sono dati certi sul rapporto tra supplementi di calcio e rischio cardiovascolare o di calcolosi renale*

*A scopo prudenziale, per raggiungere l'apporto di calcio consigliato per prevenzione e trattamento dell'osteoporosi, si raccomanda comunque di:*

- stimare sempre l'apporto alimentare di calcio nel singolo paziente; prima di qualunque prescrizione*
- tentare sempre di garantire un apporto adeguato con la sola dieta*
- ricorrere ai supplementi solo quando la correzione dietetica non sia sufficiente, indicandone l'assunzione ai pasti e per la dose minima necessaria a soddisfare il fabbisogno.*

## **Vitamina D**

Situazioni deficitarie meno gravi di quelle in grado di indurre Rachitismo e Osteomalacia sono comunque responsabili di un ridotto assorbimento intestinale di calcio e possono rappresentare un momento patogenetico dell'OP, soprattutto nell'anziano. Negli ultimi anni, inoltre, numerosi studi hanno fornito dati riguardanti un possibile ruolo protettivo della vitamina D e dei suoi metaboliti nella patogenesi di numerose affezioni extra-scheletriche, quali patologie muscolari, cardiovascolari, autoimmuni e neoplastiche.

### ***Alte dosi di vitamina D***

La somministrazione di vitamina D ad alte dosi una volta l'anno in soggetti non carenti è stata associata ad aumentato rischio di cadute e di fratture. Un RCT ha coinvolto 2256 donne trattate per tre-cinque anni con 500.000 UI di colecalciferolo per via orale (39): nel gruppo in trattamento aumentavano sia le cadute (RR 1.15; IC 95% 1.02-1.30,  $p=0.03$ ), sia le fratture (RR 1.26; IC 95% 1-1.59,  $p=0.047$ ) rispetto al gruppo placebo. Un precedente RCT condotto in 9440 soggetti trattati per tre anni con 300.000 UI di vitamina D<sub>2</sub> per via intramuscolare aveva mostrato aumenti significativi del rischio solo per alcuni tipi di frattura o solo in sottogruppi, senza aumento significativo del rischio di caduta (40). Questi due studi risentono di importanti limiti metodologici il principale dei quali, per ammissione degli stessi autori (41), è il reclutamento di soggetti che alla valutazione basale avevano valori circolanti di 25-idrossivitamina D nell'ambito della norma. Un RCT recente che ha voluto indagare la supplementazione di colecalciferolo alla dose di 150.000 UI ogni tre mesi in soggetti non carenti non ha mostrato effetti negativi sul rischio di cadute e/o fratture (42). Viceversa, un precedente RCT mostrava effetti favorevoli su cadute e fratture di 100.000 UI di colecalciferolo somministrate ogni 4 mesi per cinque anni in 2686 soggetti di cui era sconosciuto il valore basale di 25-idrossivitamina D (43). Dosi di colecalciferolo superiori alle 600.000 UI sono state associate ad un aumento degli indici di riassorbimento osseo (44), clinicamente trascurabile per boli di 300.000 UI ed assente con boli pari a 100.000 UI (45). Il monitoraggio dei livelli circolanti di 25-idrossivitamina D in corso di supplementazione è suggerito solo in caso di dosi elevate ( $> 1000$  UI die) o di particolari patologie concomitanti che possono favorire livelli plasmatici particolarmente elevati (granulomatosi) o enfatizzarne le conseguenze (iperparatiroidismo primario) (46).

### ***Metaboliti della vitamina D***

L'uso di metaboliti della vitamina D idrossilati in posizione 1 (calcitriolo e alfacalcidolo) è associato a significativo rischio di ipercalcemia e ipercalciuria. L'effetto è noto da tempo, ben

documentato, e trova una chiara spiegazione nel superamento della tappa metabolica che fa da regolatore endogeno della produzione del calcitriolo (47,48), anche se le conseguenze gravi dell'ipercalcemia appaiono rare (49). Se si usa invece il metabolita della vitamina D idrossilato solo in posizione 25 (calcifediolo) va considerato che le dosi in microgrammi ( $\mu\text{g}$ ) o in UI non corrispondono a quelle del colecalciferolo. E' stato proposto di recente che 1  $\mu\text{g}$  (40 UI) di calcifediolo equivalga a 4-5  $\mu\text{g}$  di colecalciferolo (50); tuttavia, sono necessari altri dati, in diverse tipologie di pazienti seguiti per periodi di tempo protratti per definire esattamente il fattore di conversione tra le due molecole.

#### *Sintesi delle evidenze:*

*Sono stati segnalati possibili effetti sfavorevoli di dosi superiori o uguali a 300.000 UI (boli) di vitamina D somministrate annualmente in soggetti non carenti.*

*Per il mantenimento dello stato vitaminico D adeguato è preferibile l'uso di dosi frazionate, giornaliere, settimanali o mensili. Alte dosi di vitamina D somministrate nell'arco di poche settimane sono tuttora raccomandate nei soggetti carenti per ottenere la correzione del deficit.*

*Un controllo periodico dei livelli circolanti di 25-idrossivitamina D (per esempio ogni due anni) potrebbe essere indicato nei soggetti che assumono dosi superiori alle 1.000 UI/die. Controlli più frequenti vanno effettuati nei soggetti affetti da granulomatosi o iperparatiroidismo primario.*

*Nella terapia di lungo periodo la dose più elevata che risulta sicura è di 4.000 UI/die.*

*In gravidanza, quando i supplementi sono indicati è opportuno evitare boli (singole dosi superiori alle 25.000 UI).*

*I metaboliti della vitamina D idrossilati in posizione 1 (calcitriolo e alfacalcidolo) sono causa di ipercalcemia e ipercalciuria. La loro somministrazione non è consigliata nel trattamento dell'osteoporosi.*

## **Bisfosfonati**

La farmacocinetica dei bisfosfonati (BF), caratterizzati da una spiccata affinità per l'osso, ne giustifica il complessivo buon profilo di tollerabilità. Il loro scarso assorbimento intestinale (meno dell'1%), anche nelle migliori condizioni quali il digiuno ed in associazione ad un adeguato quantitativo di acqua, condiziona il raggiungimento di bassi picchi ematici dopo somministrazione per os. Anche se con la somministrazione parenterale i picchi ematici possono essere maggiori, questi sono comunque transitori e di breve durata. Infatti i livelli sierici dei BF si riducono rapidamente a causa della rapida adesione alle superfici del tessuto osseo (50% circa); la restante quota è eliminata attraverso il rene, mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare prossimale (51). La loro ritenzione scheletrica è invece estremamente prolungata, anche se variabile a seconda della diversa affinità per l'osso dei vari tipi di BF. Pertanto l'emivita biologica dei BF è lunga, nonostante la breve emivita ematica. Parte della quota rilasciata dallo scheletro può aderire nuovamente al tessuto osseo, mentre la rimanente viene eliminata per via renale. Tracce di BF sono state documentate nei fluidi corporei fino a 8 anni dopo la sospensione del trattamento (52,53). Ciò può giustificare la prudenza nell'uso dei BF in donne fertili, anche se non è sino ad ora stata documentata nell'uomo l'associazione con malformazioni fetali (54) pur a fronte di possibili interferenze sullo sviluppo fetale osservate nell'animale da esperimento.

### ***Reazione di fase acuta***

Si tratta di una sindrome simil-influenzale transitoria, solitamente della durata di 2 o 3 giorni, caratterizzata da febbre, mialgie e/o artralgie, malessere e che compare mediamente nel 30% dei pazienti dopo la prima somministrazione endovena di amino-BF (nBF) (es. pamidronato, zoledronato, neridronato o ibandronato) (55). Talora sono presenti anche manifestazioni gastrointestinali (dolore addominale, nausea, vomito) od infiammatorie oculari (56). Anche se raramente, è stata riportata anche in seguito a dosi elevate di nBF per os (es. ibandronato) (57). E' associata ad un rapido calo dei linfociti circolanti e ad un aumento sierico della proteina C reattiva (55) e di citochine proinfiammatorie, come i Tumor Necrosis Factors, l'IL6 e l'Interferon- $\gamma$  (58-60): è per questo definita come reazione di fase acuta (Acute Phase Response, APR). La rapida iperproduzione di queste citochine è conseguente all'attivazione dei linfociti T  $\gamma\delta$  da parte di metaboliti della via del mevalonato, accumulatisi in seguito all'inibizione della farnesilpirofosfosintasi da parte degli nBF fagocitati dai monociti (61-63). Il livello ematico circolante di linfociti T  $\gamma\delta$  è un fattore predittivo di APR (64) e ciò contribuisce a spiegare perché questo effetto collaterale sia più frequente e rilevante nei giovani, nei quali è maggiore la presenza

di queste cellule a livello circolatorio. L'APR non si manifesta più o comunque risulta fortemente attenuata in seguito alle successive infusioni di nBF (51). E' possibile che ciò sia da mettere in relazione alla riduzione nel lungo termine dei linfociti T  $\gamma\delta$  circolanti, osservata in seguito alla prima somministrazione di nBF, specie se endovena e se associata ad APR (65). Non è noto se la riduzione dei linfociti T  $\gamma\delta$  possa associarsi ad effetti immunologici clinicamente rilevanti, negativi o positivi, anche perché non è chiaro se rappresenti l'espressione di una ridotta disponibilità o di una loro cronica attivazione tissutale. L'APR dopo infusione di zoledronato sembra anche associarsi alla riduzione nel lungo termine dei livelli circolanti di altre sottopopolazioni linfocitarie e degli eosinofili (66).

L'APR può essere prevenuta o gestita con l'uso di paracetamolo o FANS (67), ma non con quello di statine (68,69), il cui uso avrebbe il razionale di inibire a monte la via del mevalonato e quindi impedire l'accumulo di metaboliti conseguente alla somministrazione di nBF (70). Anche la carenza di vitamina D andrebbe evitata prima di somministrare nBF, perché è stata descritta aumentare il rischio di APR (71).

### ***Effetti collaterali gastrointestinali***

I disturbi gastrointestinali, soprattutto del tratto superiore, od anche solo il timore per essi, sono la causa più frequente di ridotta compliance o di interruzione del trattamento con nBF per os, anche in considerazione dell'età e della comorbidità dei pazienti candidati al trattamento, spesso già affetti da patologie gastrointestinali (72). Questi effetti collaterali possono essere in parte prevenuti raccomandando l'assunzione del farmaco con abbondante acqua e evitando di coricarsi per almeno 30 minuti dopo l'assunzione del farmaco (73). Inoltre la disponibilità di schemi terapeutici settimanali o mensili, diminuendo la probabilità di insulti ripetuti della mucosa esofago-gastrica, ha indubbiamente ridotto la frequenza di effetti collaterali gastrointestinali (74-79). Questi ultimi non sono peraltro mai stati riportati in seguito alla somministrazione parenterale di BF.

Uno studio basato su un grande database inglese relativo alle prescrizioni nella pratica clinica ha segnalato un raddoppio dell'incidenza di cancro esofageo con l'uso orale di nBF per almeno 5 anni (80), ma ciò non è stato confermato in un'altra analisi dello stesso database (81). Neppure in pazienti con esofago di Barrett in trattamento con nBF orali è stato osservato un aumento del rischio di sviluppare un adenocarcinoma esofageo (82). Nel 2012 la US Food and Drug Administration ha dichiarato che, allo stato delle conoscenze, non si possono trarre conclusioni definitive sul rapporto tra BF orali e cancro esofageo. Una recente metanalisi di studi osservazionali non ha trovato evidenze sull'associazione tra uso di BF e rischio di carcinoma esofageo (83).

Anche se il profilo di tollerabilità e di rischio gastrointestinale risulta complessivamente accettabile, sono comunque consigliati accertamenti qualora compaiano disfagia o dolore retrosternale od epigastrico in associazione all'assunzione di BF orali.

### ***Ipocalcemia***

Una transitoria ipocalcemia, con conseguenti ipocalciuria ed iperparatiroidismo secondario, è prevedibile considerato che i BF sono potenti inibitori del riassorbimento osteoclastico, il quale contribuisce al fisiologico flusso del calcio dall'osso al circolo ematico. E' tuttavia solitamente asintomatica, qualora non vi siano altre condizioni predisponenti quali un ridotto apporto di calcio e/o ridotti livelli di vitamina D, ipoparatiroidismo od insufficienza renale.

### ***Insufficienza renale***

E' noto dalla farmacocinetica dei BF che la loro eliminazione avviene per via renale, per cui non è raccomandata la prescrizione di questi farmaci quando la clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min (84). Peraltro una condizione di insufficienza renale rappresentava un criterio di esclusione nei pivotal trials condotti con BF. Tuttavia un certo numero di pazienti con insufficienza renale non grave e senza alterazioni del metabolismo fosfo-calcico è stato incluso e ciò ha consentito di verificare la buona tollerabilità dei BF anche in queste condizioni (84-86). Pertanto, anche se mancano studi specifici in pazienti affetti da nefropatie croniche, anche in queste condizioni l'uso dei BF è ritenuto possibile, ma si raccomanda di ridurre le dosi e/o la frequenza di somministrazione (86). Anche nei soggetti sottoposti a trapianto renale, pur in assenza tuttora di evidenze di efficacia anti-fratturativa, si raccomanda l'uso di BF per prevenire la perdita di massa ossea (87-89). Va tuttavia ricordato che nell'insufficienza renale cronica possono essere presenti osteopatie metaboliche diverse dall'OP e che l'uso endovena di BF può indurre una condizione di eccessiva soppressione del metabolismo scheletrico (osso adinamico) (88). E' inoltre noto da tempo che la rapida infusione di alte dosi di BF può indurre tossicità renale acuta (90). Con l'uso di zoledronato endovena nel trattamento dell'OP postmenopausale, mediante infusione della durata di almeno 15 min, è stato osservato dopo una decina di giorni un transitorio aumento dei livelli di creatininemia in un piccolo sottogruppo di pazienti (91). Si raccomanda pertanto che i pazienti sottoposti a trattamento endovena con BF siano ben idratati e non assumano altri trattamenti farmacologici potenzialmente nefrotossici. Poiché non esistono confronti diretti tra i vari BF endovena nel trattamento dell'OP, non è certo se ibandronato abbia un profilo di sicurezza renale migliore rispetto allo zoledronato (91).

L'uso orale di BF alle dosi registrate per il trattamento dell'OP postmenopausale non risulta comportare rischi in termini di funzione renale.

### ***Dolore muscolo-scheletrico***

Anche se ancora discussa la correlazione con l'uso di nBF, è stata riportata la comparsa od il peggioramento di una sintomatologia dolorosa muscolo-scheletrica in seguito alla somministrazione di alendronato, risedronato od acido zoledronico, in gran parte reversibile alla sospensione (92-94). Nessuna spiegazione fisiopatologica plausibile è stata fino ad ora avanzata.

### ***Infiammazioni oculari***

In seguito all'uso di BF, specie endovena e con un'incidenza fino all'1%, sono stati riportati casi di irite, episclerite e congiuntivite (95-97). Questo effetto collaterale non sembra esclusivo dei più recenti nBF, essendo stato riportato anche con l'uso dei BF di prima generazione (98). Tali effetti collaterali possono risolversi mediante trattamento con corticosteroidi locali. Nei casi più gravi è ovviamente opportuno sospendere il trattamento con BF ed astenersi in questi pazienti dal riutilizzarli (99).

### ***Manifestazioni cutanee***

Rash, prurito od orticaria sono stati riportati con l'uso di BF, anche se raramente (100). Non sembrano effetti collaterali di classe, perché tali reazioni cutanee possono non recidivare cambiando il tipo di BF.

### ***Mucositi o lesioni della mucosa orale***

Sono state rarissimamente descritte e non sembrano correlate al rischio di sviluppare osteonecrosi dei mascellari (101). Solitamente sono state associate alla scorretta modalità di assunzione del farmaco e sono guarite sospendendolo od anche semplicemente attenendosi alle raccomandazioni sulle modalità di assunzione.

### ***Epatiti***

In seguito all'uso per mesi o anni di alendronato (102) o risedronato (103) sono stati riportati alcuni casi di epatiti transitorie, documentate anche con biopsia epatica. Sono regredite sospendendo il trattamento.

### ***Rischio cardiovascolare***

Va innanzitutto considerato che i pazienti usualmente trattati con BF sono spesso, per età, per comorbidità e forse proprio perché affetti da OP (104,105), ad aumentato rischio cardiovascolare.

Nello studio pivotal con acido zoledronico era stata osservata come effetto collaterale grave una maggiore incidenza di fibrillazione atriale nel gruppo trattato rispetto al placebo (1,3% contro lo 0,5%, rispettivamente) (106); ciò non è stato confermato in un trial successivo (1,1% contro l'1,3% osservato nel gruppo placebo) (107). Post-hoc analisi dei principali trials condotti con alendronato, risedronato o ibandronato, coinvolgenti circa 30.000 pazienti, non hanno confermato l'associazione tra l'uso di BF ed il rischio di fibrillazione atriale (108-110). Nel 2011 la Food and Drug Administration concludeva che non vi erano sufficienti motivi per sospettare che il trattamento dell'OP con BF possa indurre fibrillazione atriale.

Al contrario, parte della riduzione della mortalità osservata con l'uso di zoledronato in pazienti fratturati di femore è stata attribuita ad una minor incidenza di aritmie (111) ed è stata recentemente riportata una riduzione del rischio di infarto in corso di trattamento con BF in pazienti affetti da artrite reumatoide (112).

### ***Osteonecrosi della mandibola***

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) associata alla terapia con nBF viene definita da un punto di vista diagnostico come "la presenza di un'area di tessuto osseo esposto in cavo orale che non guarisce in otto settimane nonostante le cure appropriate in un paziente che ha assunto BF e non è mai stato sottoposto a radioterapia al capo/collo". Questa definizione proposta dalla Task Force di ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) (113) è stata recepita nel 2009 anche dal Ministero della Salute Italiano. Altri sintomi o segni clinici possono indurre il sospetto di ONJ, ma non permettono di formulare una diagnosi (113). Sono stati definiti quattro stadi clinici comprendenti uno stadio 0. Questa stadiazione è stata recentemente modificata (114) ed è attualmente in ulteriore rivalutazione (115). Da un punto di vista anatomopatologico si tratta di una osteomielite cronica, in genere sostenuta da germi della flora orale, in particolare da Actinomyces. La patogenesi non è ancora definita e numerosi fattori molecolari e genetici sono stati chiamati in causa. Sicuramente la soppressione del turnover osseo e la contaminazione batterica giocano un ruolo chiave (116). I fattori di rischio per ONJ nel caso dell'OP sono la terapia prolungata (dose cumulativa/durata del trattamento) con BF orali (> 3 anni per alendronato), diabete mal controllato, terapia steroidea o con immunosoppressori, eccesso di fumo e alcool. Tra i fattori di rischio locali l'estrazione, la patologia dento-parodontale e le protesi mobili incongrue risultano essere i maggiori eventi predisponenti, mentre le procedure implanto-protetiche e di chirurgia dento-alveolare

elettiva rappresentano condizioni di rischio di gran lunga meno importanti (117,118). Poiché la frequenza di ONJ nell'OP è estremamente bassa, questi fattori di rischio sono mutuati dalle numerose casistiche di ONJ in oncologia. Pertanto il grado di evidenza e predittività di questi fattori è relativamente basso (119). L'ONJ nell'OP è un evento avverso raro. Non sono disponibili ad oggi dati epidemiologici certi sulla ONJ in questo setting clinico e soprattutto mancano dati prospettici. L'incertezza è resa ancora maggiore dal fatto che sono segnalati casi di ONJ anche nella popolazione che non ha mai assunto BF (120). Iniziali valutazioni di incidenza stimavano 1 caso ogni 10.000-100.000 persone/anno esposte (113). Una survey Australiana indicava stime tra lo 0.01% e lo 0.04% che diventavano 0.09% - 0.34% nei pazienti sottoposti ad estrazione (121). I dati sono stati confermati da recenti studi di coorte (0.02%) (122). La prevalenza stimata di ONJ nell'OP varia tra 0.02% e 1% (123).

I dati epidemiologici relativamente più attendibili sono quelli con l'uso dell'alendronato (120). Per le formulazioni endovenose come zoledronato 5 mg /anno o ibandronato 4 mg ogni 3 mesi l'incidenza e prevalenza di ONJ sono ancora più difficilmente inquadrabili epidemiologicamente. Soprattutto in Italia rimane particolarmente alta la preoccupazione degli odontoiatri che sono spesso riluttanti ad eseguire procedure invasive, in particolare estrazioni ed implantologia, in pazienti che assumono anche da poco tempo BF per OP o, in alternativa, propongono prolungate sospensioni del farmaco prima dell'intervento odontoiatrico. Nel 2009 la SIOMMMS in collaborazione con ANDI (Associazione Nazionale Dentisti Italiani) ha elaborato una *consensus* sulla prevenzione del rischio di ONJ nel paziente osteoporotico ([www.SIOMMMS.it](http://www.SIOMMMS.it)), sottoscritta anche dalle maggiori società scientifiche che si occupano di OP (SIR, SIOT, FADOI, SIRM, SIMFER e CROI). In base ai dati più recenti della letteratura potrebbe essere utile un aggiornamento delle raccomandazioni. Si sottolinea come molte delle raccomandazioni derivate dalla letteratura internazionale e presenti in molte linee guida (comprese quelle nazionali della SIOMMMS) abbiano un relativamente basso livello di evidenza, ma una relativamente elevata forza di raccomandazione basata sul consenso di esperti. Il Ministero della Salute ha emesso delle raccomandazioni per la prevenzione di ONJ limitate al paziente oncologico. E' stato recentemente prodotto un documento riguardante l'ONJ associata all'uso dei BF sia in oncologia che nell'OP sotto l'egida della Società di Chirurgia Maxillo-facciale e Patologia e Medicina Orale (SICMF e SIPMO) (124).

### ***Fratture femorali sottotrocanteriche/diafisarie atipiche***

Le fratture femorali sottotrocanteriche/diafisarie (ST/DF) atipiche sono una rara complicanza descritta inizialmente nei pazienti sottoposti a prolungata terapia con BF (125,126). Queste fratture

sono state definite “atipiche” in relazione alle loro caratteristiche clinico-radiologiche, che le distinguono dalle classiche o tipiche fratture ST/DF dei pazienti anziani osteoporotici (125,126). Le fratture femorali ST/DF atipiche si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo in qualsiasi parte del femore compresa a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea, e possono essere fratture complete che si estendono dalla corticale laterale a quella mediale, oppure incomplete e interessare solo la corticale laterale (frattura da stress). Clinicamente, il paziente può lamentare un dolore/fastidio a carico della coscia o dell'anca, esacerbato dal carico, giorni/settimane prima che la frattura avvenga (o sia diagnosticata). Radiologicamente sono caratterizzate da una linea di frattura obliqua corta o trasversale e non sono comminute, a differenza delle classiche fratture ST/DF da OP che presentano una linea di frattura obliqua lunga, longitudinale o, talvolta, spirale (126). In numerosi case-reports, è descritto anche un diffuso aumento di spessore della corticale mediale e laterale della diafisi femorale e la presenza di una reazione periostale a livello laterale (126). Queste ultime due caratteristiche, tuttavia, non sono state sistematicamente rilevate, e pertanto non sono attualmente considerate tra i criteri maggiori per la definizione radiologica e la diagnosi di una frattura ST/DF atipica, secondo il Report recentemente pubblicato (125) dalla Task Force dell'ASBMR. Va infine segnalato come sia stato frequentemente descritto, nel corso del decorso clinico della frattura, un significativo ritardo di consolidamento (126).

Sebbene queste fratture siano state prevalentemente descritte quale complicanza della terapia con BF, casi di fratture atipiche indistinguibili da quelle inizialmente descritte nei pazienti sottoposti a terapia con BF sono stati descritti anche in soggetti affetti da ipofosfatasia, in terapia con glucocorticoidi o denosumab, e in pazienti mai esposti alla terapia con BF (125-129).

I dati epidemiologici relativi alla prevalenza e all'incidenza delle fratture ST/DF atipiche nei pazienti sottoposti alla terapia con BF sono piuttosto scarsi e derivano perlopiù da studi retrospettivi. Il limite principale di questi studi deriva dal fatto che in molti casi gli autori non avevano la possibilità di accedere alle radiografie e verificare le caratteristiche radiologiche di atipia (linea di frattura obliqua corta, non comminuta), che distinguono le fratture ST/DF atipiche da quelle tipiche dei pazienti anziani osteoporotici. Pochi studi in cui l'accesso diretto alle radiografie ha permesso l'accertamento delle caratteristiche radiologiche di atipia hanno permesso di definirne l'epidemiologia e i fattori di rischio (130-141).

Le fratture femorali atipiche associate all'uso dei BF sarebbero circa lo 0,4-0,6% di tutte le fratture di femore (131,135). L'incidenza di fratture atipiche in pazienti in trattamento con BF è risultata estremamente variabile essendo stimata tra circa 2 casi per 100.000 persone anno e 113 casi per 100.000 persone/anno (132-141). Questa ampia variabilità sembrerebbe legata a diversi fattori:

all'inclusione o meno dei criteri minori stabiliti dal ASBMR (125) nella definizione radiologica di frattura atipica (138,142); all'anno solare al quale si riferisce la stima (137) e alla durata di esposizione ai BF (132,134). Nella popolazione generale (non trattata con i BF) l'incidenza di fratture ST/DF atipiche sarebbe compresa tra 0,3 e 2 casi per 100.000 persone/anno (133) con ampia variabilità in funzione dell'età (16 casi per 100.000 persone/anno nella popolazione generale di età superiore ai 65 anni).

Studi caso-controllo pubblicati negli ultimi 4-5 anni hanno valutato la significatività dell'associazione tra uso di BF e fratture ST/DF atipiche e hanno stimato il rischio di sviluppare una frattura ST/DF atipica in corso di terapia con un BF. La maggior parte degli studi (130-132,137,138,143-146), eccetto uno (136), hanno confermato un significativo aumento del rischio di frattura ST/DF atipica nei pazienti in terapia con BF ed hanno evidenziato come tale rischio incrementi con l'aumentare della durata di esposizione ai BF. Uno studio ha inoltre evidenziato come la sospensione dei BF si associ, anche dopo breve periodo di tempo, ad una riduzione del rischio (132). Infine, due degli studi caso-controllo descritti hanno individuato altri potenziali fattori di rischio correlati alle fratture femorali ST/DF atipiche (130,131) e cioè la terapia con glucocorticoidi, l'ipovitaminosi D, una pregressa frattura osteoporotica, l'artrite reumatoide attiva.

L'ipotesi più accreditata circa la fisiopatologia delle fratture femorali ST/DF atipiche è quella di una eccessiva soppressione del turnover scheletrico in pazienti particolarmente suscettibili all'effetto anti-riassorbitivo dei BF (125,126,147-150). Tale maggiore suscettibilità potrebbe derivare da fattori intrinseci (osteoclasti intrinsecamente vulnerabili, ridotta capacità osteo-formativa) o da fattori esterni, perlopiù farmacologici (glucocorticoidi, inibitori pompa protonica) o patologici (artrite reumatoide, ipovitaminosi D). Sebbene questa ipotesi sia supportata dai primi studi che hanno indagato la fisiopatologia delle fratture ST/DF atipiche (149,150), non è suffragata da altri lavori che hanno evidenziato, in biopsie ossee eseguite in pazienti con frattura ST/DF atipica e in terapia con BF, un turnover scheletrico normale e quindi non soppresso (126).

Non esistono linee guida che definiscano i comportamenti evidence-based da adottare per prevenire le fratture femorali ST/DF atipiche da BF. E' stato invece ampiamente chiarito come i benefici derivanti dalla terapia con BF siano superiori ai potenziali rischi (151). Allo scopo di minimizzare il rischio di frattura atipica nei pazienti sottoposti a terapia prolungata con BF è stato proposto di considerare dei periodi di "vacanza terapeutica", previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e correggere/monitorare eventuali altri fattori di rischio per frattura atipica (152-154).

### *Sintesi delle evidenze:*

*Il profilo di tollerabilità dei BF è complessivamente rassicurante, anche in considerazione della lunga esperienza con il loro uso e dell'assenza a tutt'oggi di accertati effetti collaterali gravi o che possono rappresentare un rischio per la vita.*

*La reazione di fase acuta con l'uso di nBF è limitata alle prime somministrazioni, facilmente prevenibile o gestibile e non sembra associata ad esiti clinici indesiderati.*

*La possibilità di un uso orale settimanale o mensile ha migliorato la tollerabilità gastrointestinale e ridotto il rischio di effetti collaterali a tale livello, se il farmaco viene assunto seguendo le corrette modalità.*

*Con il loro uso endovena non vi sono rischi rilevanti per la funzione renale, purché sia garantita un'adeguata idratazione e si rispettino le dosi ed i tempi di infusione raccomandati. Se indicati, il loro uso è possibile, eventualmente aggiustando il dosaggio, anche in condizioni di funzione renale moderatamente compromessa.*

*Altri effetti collaterali sono rari e, sebbene vadano conosciuti ed esclusi, non sembrano generalmente compromettere il bilancio rischio/beneficio del trattamento con BF.*

***Osteonecrosi dei mascellari/mandibola:*** *E' diffusamente accettato che la miglior misura per gestire l'ONJ è la sua prevenzione, che si basa fondamentalmente sul controllo dei fattori di rischio. Nei pazienti che iniziano terapia con BF per osteoporosi non è necessaria una visita odontoiatrica con eventuale bonifica prima dell'inizio. Si dovrà sollecitare a mantenere la normale routine di igiene orale, comune alla popolazione generale, soprattutto se l'igiene orale non è soddisfacente.*

*In caso di necessità di interventi odontoiatrici invasivi si potrà eventualmente procrastinare l'inizio della terapia alla risoluzione del problema odontoiatrico o in alternativa, gli opportuni interventi si potranno eseguire entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia.*

*Per soggetti in trattamento con BF per osteoporosi da meno di tre anni e senza fattori di rischio individuali (diabete, immunosoppressione, steroidi, fumo, alcol) il rischio di ONJ per procedure invasive risulta estremamente basso e non si richiedono attenzioni o procedure particolari.*

*In base ai dati epidemiologici non pare giustificato il rifiuto dell'odontoiatra di sottoporre il paziente in terapia con BF a trattamenti odontoiatrici anche invasivi (estrazioni), oppure di considerarlo quale alternativa all'assunzione dei BF, in assenza di altre condizioni di rischio documentate. In qualche caso il mancato trattamento potrebbe essere esso stesso fattore di rischio per ONJ.*

*Per soggetti che sono in trattamento prolungato con BF da oltre 3 anni (con compliance > 80%) si suggerisce di mantenere una regolare igiene orale professionale, con le modalità consigliate per la popolazione generale.*

*Se è necessario un intervento chirurgico nel cavo orale (estrazione) molte linee guida suggeriscono la sospensione del BF per un periodo di tre mesi e la ripresa del farmaco alla guarigione della ferita chirurgica. Non vi è nessuna evidenza che ciò riduca realmente il rischio di ONJ vista la persistenza dell'effetto farmacologico per un tempo piuttosto prolungato. Per lo stesso motivo peraltro, la sospensione del BF per un tempo relativamente breve (uno/due mesi) verosimilmente non compromette l'efficacia della terapia per l'osteoporosi.*

*Recentemente alcuni autori propongono la sospensione del farmaco successivamente all'estrazione fino alla guarigione mucosa del sito estrattivo. Sospensioni prolungate andrebbero concordate tra odontoiatra e prescrittore del BF.*

*In caso di intervento odontoiatrico invasivo (estrazione), soprattutto se sono presenti fattori di rischio individuali (diabete, immunosoppressione, steroidi, fumo, alcol) è consigliata un'adeguata profilassi antibiotica (Amoxicillina eventualmente combinata a metronidazolo da iniziarsi qualche giorno prima (da 5 a 2) e da protrarsi per almeno 10-15 giorni dopo l'intervento, fino alla guarigione della mucosa gengivale). La profilassi antibiotica andrebbe abbinata a chirurgia*

*estrattiva che preveda la chiusura primaria del sito dove l'estrazione è avvenuta con la mobilizzazione di lembi mucoperiostei.*

*Non vi è controindicazione ad eseguire impianti in corso di terapia con BF. In letteratura sono riportati solo 12 casi di ONJ associate all'implantologia con una stima di rischio di perdita dell'impianto dello 0.88%. Tuttavia una possibile complicanza dell'implantologia in sé è la perimplantite che può incrementare il rischio di ONJ in corso di terapia con BF. Va pertanto richiesta al paziente un'indispensabile adesione ad uno stretto programma di igiene orale.*

***Fratture femorali atipiche*** : *Le fratture femorali sottotrocanteriche/diafisarie atipiche sono una rara complicanza associata alla prolungata esposizione ai BF, descritta tuttavia anche in pazienti mai esposti ai BF.*

*Sulla base dei dati disponibili, il rapporto rischio/beneficio nell'uso dei BF nella prevenzione delle fratture da fragilità è chiaramente a favore del beneficio.*

*Allo scopo di minimizzare il rischio di frattura atipica nei pazienti sottoposti a terapia con BF può essere utile:*

- considerare dei periodi di "vacanza terapeutica", previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio;*
- correggere/monitorare eventuali altri fattori di rischio per frattura atipica.*

## **Ranelato di Stronzio**

Gli effetti collaterali più comuni osservati con la terapia con ranelato di stronzio sono di solito modesti e transitori. I più frequenti sono rappresentati dalla nausea e dalla diarrea che insorgono generalmente all'inizio del trattamento e tendono ad esaurirsi dopo il terzo mese di terapia.

La possibilità che il farmaco determini un aumento del rischio vascolare è scaturita dall'analisi combinata degli studi di registrazione che hanno evidenziato, nell'arco di 5 anni, un aumento dell'incidenza annuale di tromboembolismo venoso nei soggetti trattati rispetto al placebo (0.9% vs 0.6%; Rischio Relativo 1.4; 95% CI: 1.0-2.0) (155). Uno studio retrospettivo usando i General Practice Research Database (GPRD) del Regno Unito (156) ha mostrato come le donne con OP fossero a più alto rischio di tromboembolismo venoso rispetto alle donne non osteoporotiche, indipendentemente dal tipo di trattamento (nessuna terapia, ranelato di stronzio, alendronato). Risultati simili sono stati riportati in altri studi (157-158). Recentemente è stato pubblicato un ampio studio prospettico Europeo con un follow-up di 3 anni in cui sono state incluse 32.446 donne di cui 12.046 erano in trattamento con ranelato di stronzio (159). L'incidenza di tromboembolismo venoso è stata rispettivamente di 2.1/1000 pazienti/anno e di 3.0/1000 pazienti/anno nella sottopopolazione con età maggiore agli 80 anni. E' stata quindi decisa la controindicazione alla somministrazione del farmaco in pazienti con tromboembolismo venoso, in corso o pregresso, e in caso di immobilizzazione temporanea o permanente. Da rivalutare la necessità di continuare il trattamento in pazienti di oltre 80 anni e a rischio di tromboembolismo venoso (160).

La somministrazione di ranelato di stronzio è stata associata a rari casi di gravi reazioni allergiche cutanee, talora associate a sintomi sistemici potenzialmente fatali nell'ambito della sindrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) o della Sindrome di Stevens-Johnson (Necrolisi Epidermica Tossica) (161-164). La patogenesi di queste reazioni da ipersensibilità non è chiara anche perché lo stronzio è un elemento presente in natura nell'organismo umano e il ranelato è scarsamente assorbito. L'esperienza postmarketing sui pazienti trattati segnala un numero di casi inferiori a 20 su 570.000 pazienti/anno di esposizione e questa bassa incidenza di reazioni è probabilmente il motivo della mancanza di casi segnalati nei trials clinici. Anche nello studio osservazionale Europeo su oltre 12.000 pazienti non sono stati registrati pazienti con reazioni cutanee (159). In conclusione, il Ranelato di Stronzio presenta pochi effetti non scheletrici sia per quanto riguarda gli eventi vascolari che le reazioni di ipersensibilità (165). Comunque, in considerazione della possibile fatalità legata a questi eventi, in caso di reazioni cutanee che si manifestano entro i primi due mesi di trattamento, il farmaco va immediatamente

sospeso e mai più ripreso (160).

Recentemente il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), un organismo dell'EMA (European Medicines Agency) responsabile per la valutazione e il monitoraggio della sicurezza dei farmaci per uso umano, ha evidenziato una possibile correlazione fra l'uso del ranelato di Stronzio e l'aumento di eventi avversi cardiaci, in particolare di infarto del miocardio. Il PRAC ha rivalutato gli effetti collaterali a livello cardiaco in 7 studi per quanto riguarda l'OP postmenopausale (3803 pazienti in Ranelato di Stronzio), uno studio per l'OP maschile (173 pazienti in trattamento) e due studi per l'osteoartrite (586 pazienti in trattamento). In una *pooled analysis* degli studi sull'OP postmenopausale (7572 pazienti) è stato riscontrato un aumento del numero degli infarti del miocardio nei pazienti trattati rispetto al placebo (1.7% vs 1.1%, OR: 1.6; 95% IC 1.06-2.38) anche se non è stata osservata nessuna differenza nella mortalità cardiovascolare o nella mortalità totale fra i due gruppi. Nei gruppi con OP maschile e osteoartrite, in considerazione del campione ridotto e della bassa frequenza di eventi, non è stato possibile ottenere alcuna conclusione. E' da segnalare comunque come in una valutazione postmarketing, dal settembre 2004 al febbraio 2013, su 3.402.769 pazienti/anno in trattamento, non siano stati rilevati segnali di allarme in relazione agli eventi cardiaci. Anche nel sopraccitato studio osservazionale Europeo, non sono stati segnalati casi di malattie cardiache associate alla terapia e l'incidenza di infarto del miocardio è risultata di 1.3/1000 pazienti/anno, minore che nei trials clinici (159).

Per quanto riguarda la possibile patogenesi del danno cardiaco, le ipotesi avanzate riguardano la relazione fra gli effetti *calcium-like* dello stronzio e la cardiopatia ischemica e un possibile effetto sulla emostasi anche se tali ipotesi sono completamente da dimostrare.

Sulla base degli studi finora considerati, in data 25 Aprile 2013, la CHMP (EMA's Committee for Medicinal Product for Human Use) ha accolto le osservazioni del PRAC raccomandando l'uso del ranelato di Stronzio solo nella OP postmenopausale severa ad alto rischio di frattura e nell'OP maschile ad alto rischio di frattura (166). Tali istanze sono state recentemente integrate nelle modifiche apportate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) alle modalità prescrittive del farmaco, autorizzandone la prescrizione solo da parte di centri specializzati e previa compilazione di un piano terapeutico da rinnovare ogni 6 mesi. Si ribadisce inoltre la controindicazione all'uso del ranelato di Stronzio in soggetti con pregresse patologie trombotiche o tromboemboliche, malattie cardiovascolari, cerebrovascolari o vasculopatie periferiche. Le medesime limitazioni prescrittive vanno applicate anche a soggetti senza precedenti anamnestici, ma con un rischio elevato di malattia tromboembolica o a rischio di eventi cardiovascolari (167).

*Sintesi delle evidenze:*

*Il Ranelato di Stronzio deve essere immediatamente interrotto in caso di comparsa di manifestazioni cutanee durante i primi mesi di terapia.*

*Il farmaco non deve essere utilizzato nei pazienti con:*

- tromboembolismo venoso pregresso o in atto*
- immobilizzazione temporanea o permanente*
- ipertensione arteriosa non controllata e/o cardiopatia ischemica, arteriopatia obliterante periferica, malattie cerebrovascolari*

*Il trattamento è controindicato anche nei soggetti senza precedenti anamnestici, ma che presentano fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ipertensione, dislipidemie, diabete mellito, fumo).*

## **I Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico (SERMs)**

Le problematiche relative all'incidenza di eventi avversi con l'impiego della terapia ormonale sostitutiva (168) hanno indotto la ricerca farmacologica allo sviluppo di molecole che potessero mantenere i benefici della terapia estrogenica riducendo l'incidenza di effetti collaterali che a tutt'oggi ne controindicano l'impiego per la prevenzione e il trattamento dell'OP postmenopausale e degli eventi fratturativi ad essa connessi.

Le cautele maggiori circa l'impiego del capostipite di tale classe, il Raloxifene, molecola introdotta in commercio nella seconda metà degli anni '90 con l'indicazione specifica per la prevenzione e il trattamento dell'OP postmenopausale, vanno indirizzate all'aumento del rischio di eventi trombotici e tromboembolici connesso all'impiego di tale farmaco. Tale aspetto, già emerso nello studio di registrazione, si evidenzia con un Rischio Relativo (RR) di 3.1 (95% IC 1.5-6.2) per la trombosi venosa e di 4.5 (1.1-19.5) per gli episodi di tromboembolia polmonare (169). L'incidenza di tali eventi è più evidente nei primi due anni di trattamento, dove il RR arriva a essere superiore a 6 (6.6; 95% IC 0.95-50.4) per poi ridursi progressivamente negli anni successivi (170). Globalmente, l'entità di tale effetto collaterale è all'incirca sovrapponibile a ciò che viene osservato in corso di terapia ormonale sostitutiva (171). L'importanza di tale dato va interpretata anche sulla base dei criteri di selezione della casistica degli studi che hanno escluso i soggetti che presentavano precedenti tromboembolici e che, come emerge da studi successivi, non è possibile individuare specifici fattori predisponenti alla comparsa di tali effetti collaterali (172). Infine, il nesso causale tra Raloxifene e episodi trombotici e tromboembolici è stato confermato da una metanalisi che ha incluso nove studi per un totale di oltre 24.000 pazienti e che ha mostrato un incremento totale del rischio di trombosi venosa e di tromboembolia del 62% (OR 1.62; 1.25-2.09) (171).

Circa altri possibili effetti collaterali va riportato come nello studio RUTH che ha valutato oltre 10.000 donne già coronaropatiche o con fattori di rischio per coronaropatia e trattate per oltre cinque anni, l'uso del Raloxifene, oltre a confermare un aumento dell'incidenza di eventi trombotici e tromboembolici, era associato ad un significativo incremento di decessi dovuti a episodi ictali (Hazard Ratio 1.49; 95% IC: 1.00-2.24), mentre il numero totale di ictus (mortalità e non) era peraltro sovrapponibile al gruppo di soggetti trattati con il placebo (173). A tale riguardo, studi successivi sulla medesima casistica, hanno individuato come il fumo rappresenti una variabile favorente la comparsa di tale evento (174) e di come l'uso contemporaneo di aspirina o altri farmaci antiaggreganti non sia in grado di ridurre l'incidenza di episodi trombotici o tromboembolici (175). Seppure il legame tra Raloxifene e patologie tromboemboliche trova conferme in tutti gli studi che hanno indagato tale aspetto, non va tuttavia dimenticato che impiegando un parametro di

valutazione composito che include tutti i possibili outcomes connessi con l'ormonoterapia sostitutiva, il dato che emerge è che Raloxifene sia dotato di un rapporto rischio/beneficio globalmente positivo con un aumento della sopravvivenza dei soggetti trattati rispetto alla popolazione di controllo (176).

Infine, va segnalato come Raloxifene sia associato alla comparsa di altri effetti collaterali di minore rilevanza clinica, ma comunque responsabili di un'interruzione del trattamento più elevata rispetto ai soggetti trattati con placebo (177) e cioè i crampi agli arti inferiori e un peggioramento dei fenomeni di instabilità vasomotoria postmenopausale (178). Il dato globale che emerge quindi è che Raloxifene non dovrebbe essere prescritto a soggetti con precedenti trombotici e, allo stesso modo, in soggetti ad elevato rischio di tali eventi (immobilità prolungata) dovrebbe essere immediatamente sospeso. Anche in pazienti con precedenti vasculopatici a livello cerebrale tale farmaco dovrebbe essere impiegato con molta cautela.

Bazedoxifene, un altro SERM di più recente commercializzazione, non possiede ancora studi osservazionali postmarketing a lungo termine in grado di monitorare l'incidenza di eventi avversi a livello di popolazione generale. Relativamente ai possibili effetti collaterali, dagli studi di registrazione emerge un profilo molto simile al Raloxifene per quanto concerne l'incidenza di patologia trombotica, i crampi agli arti inferiori e i disturbi vasomotori (179,180). Anche in questo caso il riscontro di una maggior incidenza di patologia trombotica si è verificato in una popolazione di donne in postmenopausa reclutate escludendo soggetti con precedenti trombotici e/o tromboembolici. Anche negli studi di estensione a cinque (181) e a sette anni (182), Bazedoxifene ha mostrato caratteristiche simili ai riscontri ottenuti nei primi tre anni di trattamento con una maggior incidenza rispetto al gruppo placebo di eventi trombotici e tromboembolici, di disturbi vasomotori e di crampi agli arti inferiori.

#### *Sintesi delle evidenze:*

*Anche se l'effetto globale sulla mortalità sembra essere positivo, i SERMs inducono un aumento della probabilità di episodi tromboembolici, soprattutto durante i primi 2 anni di trattamento. Per tale motivo, il trattamento non andrebbe prescritto e va sospeso in situazioni di aumentato rischio (p.es. immobilità, allettamento prolungato). L'uso concomitante di antiaggreganti non sembra ridurre il rischio di episodi tromboembolici.*

*Raloxifene sembra incrementare anche la probabilità di episodi ictali, in particolare nei soggetti a più elevato rischio (età avanzata, ipertensione, diabete, pregresse patologie cardiovascolari, fumo, fibrillazione atriale e ipertrofia ventricolare sinistra).*

*Bazedoxifene sembra mostrare un profilo di tolleranza molto simile al Raloxifene.*

I SERMs possono inoltre indurre un peggioramento della sindrome climaterica (crampi agli arti inferiori, disturbi vasomotori), soprattutto durante le prime fasi del trattamento.

# Denosumab

Con i limiti legati alla sua recente introduzione in commercio, tutti gli studi clinici finora pubblicati sembrano fugare i timori di una possibile interferenza di Denosumab (DMab) circa possibili effetti extrascheletrici, collegati con una teorica interferenza con la risposta immunitaria e infiammatoria. Non esistono dati convincenti che dimostrano un'aumentata incidenza di neoplasie e processi infettivi nei soggetti trattati con tale farmaco. Gli eventi avversi finora riportati riguardano un aumento di incidenza di effetti collaterali condivisi con altri inibitori osteoclastici, i BF, in particolare per quanto riguarda l'ONJ e un possibile incremento di incidenza di fratture femorali atipiche.

## ONJ (Osteonecrosi della mandibola/mascella)

Anche per DMab si è osservata nel corso degli studi registrativi l'associazione con ONJ. La patogenesi non è definita (come peraltro per i gli nBF). L'inibizione dell'attività osteoclastica sembra un fattore patogenetico fondamentale anche se si ipotizza che l'inibizione del pathway RANK/RANKL possa interagire con l'attività macrofagica, monocitica e delle cellule dendritiche, favorendo l'infezione osteomielitica (183). Vi sono alcuni aspetti che accomunano l'ONJ da BF a quella associata a DMab. I dati epidemiologici di ONJ associata a DMab nel trattamento dell'OP postmenopausale o in altre patologie osteometaboliche benigne sono molti scarsi e non conclusivi. Essi si limitano oggi a quanto emerge dagli studi randomizzati controllati. Negli studi di fase II e in quelli di fase III in cui sono stati trattati circa 15.000 pazienti con OP postmenopausale non sono emersi casi di ONJ. Nell'estensione a 5 anni dello studio FREEDOM sono stati identificati 2 casi di ONJ su 4550 pazienti con OP postmenopausale trattati con DMab 60mg/ 6 mesi. I due casi appartenevano al braccio di passaggio da placebo (3 anni) a DMab (2 anni). Entrambi i casi si sono conclusi con la guarigione dell'ONJ ed una delle due pazienti ha assunto 2 ulteriori dosi di DMab (184). Probabilmente per le caratteristiche farmacodinamiche profondamente diverse del DMab rispetto ai BF, per cui alla sospensione del DMab vi è un rapido ripristino del turnover osseo, pare che i casi di ONJ associata a DMab (in pazienti con metastasi ossee) abbiano una risoluzione del quadro più rapida di quanto avvenga in pazienti trattati con BF (40% verso 29%) e una percentuale maggiore (60% con DMab verso 43% con acido zoledronico) guarisca con il solo trattamento conservativo (185).

### ***Fratture femorali sottotrocanteriche/diafisarie atipiche***

Casi di fratture femorali ST/DF atipiche, con caratteristiche analoghe a quelle descritte nelle pazienti in trattamento con BF (125,186), sono stati descritti in donne affette da OP postmenopausale sottoposte a terapia con DMab (187,188). Nelle pazienti arruolate nella fase di estensione dello studio FREEDOM (183) sono stati confermati due casi (187) di frattura atipica (in due pazienti). La durata di esposizione a DMab era, al momento della diagnosi di frattura ST/DF atipica, superiore ai 2 anni e mezzo.

Un altro caso di frattura ST/DF con alcune caratteristiche di atipia è stato segnalato in un case-report pubblicato da Paparodis et al. (188). In quest'ultima segnalazione, come anche sottolineato dagli autori, le caratteristiche radiologiche della frattura non aderivano completamente alla definizione di frattura ST/DF atipica, in quanto la linea di frattura (in questo caso incompleta) si estendeva a partire dalla corticale mediale, anziché da quella laterale come previsto dai criteri dell'ASBMR (125). Nel case-report di Paparodis et al, la frattura ST/DF veniva diagnosticata 5 mesi dopo la prima iniezione sottocutanea di DMab, a seguito della comparsa di dolore/fastidio a livello della coscia. Le caratteristiche radiologiche della frattura e la breve esposizione al DMab renderebbero poco plausibile la relazione tra la somministrazione del farmaco e la frattura ST/DF (188).

Sulla base dei dati dello studio FREEDOM (189), che ha arruolato quasi 8000 donne affette da OP postmenopausale, le fratture femorali ST/DF atipiche nei pazienti in terapia con DMab sembrerebbero un evento raro, con un'incidenza stimata compresa tra  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$  pazienti/anno (190). Tuttavia, anche in relazione ai pochi dati disponibili (recente commercializzazione, sorveglianza post-marketing limitata), non è attualmente possibile effettuare stime di incidenza attendibili; tantomeno stabilire l'entità del rischio di incorrere in una frattura femorale atipica nel corso della terapia con DMab.

*Sintesi delle evidenze:*

*I dati relativi ad un incremento di incidenza di ONJ nell'osteoporosi postmenopasale indotto da DMab sono assolutamente scarsi, anche se l'evento sembra in assoluto molto raro (2 casi/4450 pazienti).*

*Non sono chiari i fattori di rischio e la patogenesi, anche se, in questa fase, sembra razionale assimilare il DMab a quanto è noto per gli nBF utilizzati per l'osteoporosi.*

*Per DMab, in assenza di linee guida o documenti ad hoc con evidenza forte, pare necessario adottare oggi le stesse cautele e le stesse misure di sicurezza consigliate per l'utilizzo degli nBF nell'osteoporosi.*

*In caso di insorgenza dell'ONJ, le caratteristiche farmacodinamiche del DMab sembrano consentire, alla sua sospensione, una più rapida guarigione dell'ONJ, che spesso può avvenire con terapia non invasiva*

*Casi aneddotici di fratture femorali sottotrocanteriche/diafisarie atipiche sono stati descritti in donne post-menopausali in terapia con DMab.*

*L'incidenza delle fratture atipiche nei pazienti in terapia con DMab appare bassa (compresa tra 1/10.000 e 1/1.000); tuttavia, sulla base dei dati disponibili non è ancora possibile effettuare stime attendibili.*

*Sebbene una relazione causa-effetto sia plausibile, non è attualmente possibile stabilire l'entità del rischio di incorrere in una frattura femorale atipica nel corso della terapia con DMab.*

# Teriparatide

La somministrazione di teriparatide (frazione attiva 1-34 del paratormone) si associa ad un transitorio incremento della calcemia (circa 0,8 mg/dl), con un picco dopo 4-6 ore, ed una successiva riduzione fino a tornare ai livelli basali prima della somministrazione del giorno dopo. Queste variazioni della calcemia rimangono solitamente nel range di normalità; solo nell'11% dei casi si è osservata una lieve ipercalcemia durante gli studi pivotal. Ripetute o persistenti condizioni di ipercalcemia indicano una rivalutazione della diagnosi ed eventualmente la riduzione o la sospensione della supplementazione calcica; raramente si deve ricorrere alla riduzione della dose di teriparatide.

Durante gli studi è stato inoltre osservato un aumento dell'escrezione renale di calcio (circa 30 mg nelle 24 ore), senza manifestazioni cliniche; va tuttavia ricordato che erano stati esclusi dai trial i pazienti con anamnesi positiva per ipercalciuria o calcolosi renale negli ultimi 5 anni. Nel 3% dei pazienti è stato osservato anche un aumento dell'uricemia. Sebbene queste variazioni laboratoristiche siano complessivamente lievi, appare opportuno evitare il trattamento con teriparatide nei pazienti con storia di nefrolitiasi o gotta, o, in alternativa, tenere sotto controllo i livelli sierici ed urinari di calcio ed acido urico (191,192).

Durante i trial clinici, solitamente entro le prime ore dalla somministrazione di teriparatide, sono stati più frequentemente riportati rispetto al placebo vertigini (9%) e crampi agli arti inferiori (3%) (191,192), oppure una lieve irritazione locale con eritema nella sede dell'iniezione sottocutanea (164).

## *Sintesi delle evidenze:*

*Il profilo di tollerabilità del teriparatide è complessivamente buono. Un controllo della calcemia in corso di trattamento è comunque opportuno.*

*Controindicazioni assolute all'utilizzo di teriparatide sono rappresentate da un iperparatiroidismo primitivo, dalla Malattia di Paget, da una pregressa terapia radiante scheletrica e da una malattia neoplastica ossea primitiva o metastatica.*

*In assenza di dati definitivi, andrebbe comunque impiegata cautela nell'utilizzo del farmaco in pazienti affetti da urolitiasi in fase attiva.*

*La possibile comparsa di ipotensione ortostatica e/o di sindrome vertiginosa in coincidenza con l'assunzione del farmaco può richiedere cautela (posizione supina per un tempo adeguato) al fine di evitare possibili cadute.*

## Conclusioni

Il dato globale che emerge da quest'ampia revisione delle letterature è che il profilo di sicurezza dei farmaci impiegati per il trattamento dell'OP e la prevenzione delle fratture da fragilità è decisamente elevato. Gli eventi avversi sono poco frequenti e quelli gravi di eccezionale rarità. Ed è proprio per tale peculiare bassa incidenza che per alcuni di essi il problema maggiore è quello di stabilire con certezza un nesso di causalità. Il monitoraggio del rischio attraverso studi osservazionali e l'implementazione a livello mondiale dei programmi di farmacovigilanza rappresentano strumenti che, con gli inevitabili limiti metodologici, possono condurre a conclusioni maggiormente sostanziate circa alcune caratteristiche fondamentali di un possibile effetto collaterale, ovvero la reale incidenza, l'indiscutibilità del rapporto di causa/effetto e il rapporto tra dose totale e durata del trattamento con il rischio/probabilità di insorgenza dell'effetto collaterale stesso. Allo stesso modo, lo studio di tali parametri nella "real life" può consentire di superare alcuni inevitabili limiti degli RCT in tal senso, permettendo ad esempio di individuare i fattori predisponenti la comparsa di un evento avverso. L'adeguata conoscenza di tali parametri è presupposto fondamentale per individuare per ogni singolo farmaco il profilo di rischio/beneficio, conoscendo per ognuno degli strumenti terapeutici il dato di efficacia nella riduzione di incidenza delle fratture da fragilità.

Infine tale percorso può portare ad un'esatta conoscenza delle caratteristiche di un trattamento utile anche al paziente che assume il farmaco stesso, consentendo la serena prosecuzione della terapia, anche alla luce del fatto che il paziente tende sistematicamente a sovrastimare il rischio di effetti collaterali (193).

In conclusione, i trattamenti per la prevenzione delle fratture osteoporotiche sono in generale terapie con un rischio di effetti collaterali gravi decisamente modesto e i benefici conferiti dalla riduzione di incidenza delle fratture da fragilità con l'inerente riduzione della mortalità e della disabilità oltrepassano significativamente la probabilità di eventi avversi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007; 115: 846-54.
- 2) LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Calcium – Vitamin D Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64: 559-67.
- 3) Al-Delaimy WK, Rimm E, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 814-8.
- 4) Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 35-41.
- 5) Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of Calcium Supplementation on Clinical Fracture and Bone Structure. *Arch Intern Med* 2006; 166:869-75.
- 6) Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 614-22.
- 7) Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6.
- 8) Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R. et al. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52–62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009; 63:73-8.
- 9) Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012; 98: 920-5.
- 10) Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and Supplemental Calcium Intake and Cardiovascular Disease Mortality: The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA* 2013; 4:1-8.
- 11) Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 151-61.
- 12) Mursu J, Robien K, Harnack LJ, Park K, Jacobs DR Jr. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1625-33.
- 13) Michaelsson K, Melhus H, Warensjo Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:f228. doi: 10.1136/bmj.f228.
- 14) Heaney RP, Kopecky S, Maki KC, Hathcock J, Mackay D, Wallace TC. A review of calcium supplements and cardiovascular disease risk. *Adv Nutr* 2012; 3: 763-71.
- 15) Spence LA, Weaver CM. Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr Rev* 2013; 71: 15-22.
- 16) Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 105-16.
- 17) Miller PD. Vitamin D, calcium, and cardiovascular mortality: a perspective from a plenary lecture given at the annual meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011; 17: 798-806.
- 18) Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3691.

- 19) SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro). Linee Guida per la prevenzione, diagnosi e terapia dell'osteoporosi. 2012. [www.siommmms.it](http://www.siommmms.it).
- 20) Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23-57.
- 21) Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. AACE osteoporosis task force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010; 16S3: 1-37.
- 22) Grove ML, Cook D. Doesn't apply to most calcium prescriptions. *BMJ* 2010; 341: c5003.
- 23) Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: Patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2670-81.
- 24) Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d2040.
- 25) Peterlik M, Kallay E, Cross HS. Calcium Nutrition and Extracellular Calcium Sensing: Relevance for the Pathogenesis of Osteoporosis, Cancer and Cardiovascular Diseases. *Nutrients* 2013; 5: 302-27.
- 26) West SL, Swan VJ, Jamal SA. Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in a healthy population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: S41-7.
- 27) Samelson EJ, Booth SL, Fox CS, et al. Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1274-80.
- 28) Nuti R. Calcium supplementation and risk of cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012; 9: 133-4.
- 29) Hennekens CH, Barice EJ. Calcium supplements and risk of myocardial infarction: A hypothesis formulated but not yet adequately tested. *Am J Med* 2011; 124: 1097-8.
- 30) Dawson-Hughes B. The heart of the matter. *BMJ* 2010; 341: c4993.
- 31) Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126: 497-504.
- 32) Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.
- 33) Grant AM, Avenell A, Campbell MK. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
- 34) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8.
- 35) Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: New insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3225-32.
- 36) Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women. Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004; 164: 885-91.
- 37) Sorensen MD, Kahn AJ, Reiner AP, et al. Impact of nutritional factors on incident kidney stone formation: A report from the WHI OS. *J Urol* 2012; 187: 1645-50.
- 38) Candelas G, Martinez-Lopez JA, Rosario MP, Carmona L, Loza E. Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 954-61.

- 39) Sanders K, Stuart A, Williamson E, et al. Annual high-dose oral vitamin D for falls and fractures in elderly women: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 2010; 303:1815-22.
- 40) Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women: a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007; 46: 1852-1857.
- 41) Sanders K, Nicholson GC, Ebeling PR. Is High Dose Vitamin D Harmful? *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 191-206.
- 42) Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, Howat P, Lewis JR, Prince RL. Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012; 27:170-6.
- 43) Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469-75.
- 44) Rossini M, Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Zanoni S, Adami S. Short-term effects on bone turnover markers of a single high dose of oral vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E622-6.
- 45) Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Povino MR, Gatti D. Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. *Calcif Tissue Int* 2012;9:365-9.
- 46) Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo* 2011; 63:129-47.
- 47) Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000227, doi: 10.1002/14651858.
- 48) O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley DA, Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab* 2008; 26:531-542.
- 49) Peppone LJ, Hebl S, Purnell JQ, et al. The efficacy of calcitriol therapy in the management of bone loss and fractures: a qualitative review. *Ostoporos Int* 2010; 21: 1133-49.
- 50) Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, Hill TR. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1350-6.
- 51) Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf.* 1996;14:158-70.
- 52) Green JR, Rogers M. Pharmacological profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 2002; 55:210-224.
- 53) Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007; 356:1075-1076.
- 54) McNicholl DM, Heaney LG. The safety of bisphosphonate use in pre-menopausal women on corticosteroids. *Curr Drug Saf* 2010; 5:182-187.
- 55) Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, Lo Cascio V. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 326-333.
- 56) Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, Lakatos P, Black DM. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4380-4387.
- 57) Miller PD, McClung MR, Macovei L et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1315-1322.

- 58) Schweitzer DH, Oostendorp-van de Ruit M, Van der Pluijm G, Lowik CW, Papapoulos SE. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethyl-amino-hydroxy-propylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1995;10: 956–962.
- 59) Sauty A, Pecherstorfer M, Zimmer-Roth I, Fioroni P, Juillerat L, Markert M, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels after bisphosphonates treatment in vitro and in patients with malignancy. *Bone* 1996; 18: 133–139.
- 60) Thiebaud D, Sauty A, Burckhardt P, Leuenberger P, Sitzler L, Green JR, et al. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1997;61:386–392.
- 61) Kunzmann V, Bauer E, Wilhelm M. Gamma/delta T-cell stimulation by pamidronate. *N Engl J Med* 1999; 340: 737–738.
- 62) Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 2005; 139:101–111.
- 63) Roelofs AJ, Jauhiainen M, Monkkonen H, Rogers MJ, Monkkonen J, Thompson K. Peripheral blood monocytes are responsible for gamma delta T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP. *Br J Haematol* 2009; 144: 245–250.
- 64) Rossini M, Adami S, Viapiana O, Ortolani R, Vella A, Fracassi E, Gatti D. Circulating  $\gamma\delta$  T cells and the risk of acute-phase response after zoledronic acid administration. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 227-230.
- 65) Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Ortolani R, Vella A, et al. Long-Term Effects of Amino-Bisphosphonates on Circulating gammadelta T Cells. *Calcif Tissue Int* 2012; 91:395-399.
- 66) Rossini M, Adami A, Viapiana O, Tripi G, Zanotti R, Ortolani R, et al. Acute phase response after zoledronic acid is associated with long-term effects on white blood cells. *Calcif Tissue Int* 2013 (in press).
- 67) Wark JD, Bensen W, Recknor C, Ryabitsseva O, Chiodo J 3rd, Mesenbrink P, et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 503-12.
- 68) Srivastava T, Haney CJ, Alon US. Atorvastatin may have no effect on acute phase reaction in children after intravenous bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res* 2009; 24:334–337.
- 69) Silverman SL, Kriegman A, Goncalves J, Kianifard F, Carlson T, Leary E. Effect of acetaminophen and fluvastatin on post-dose symptoms following infusion of zoledronic acid. *Osteoporos Int.* 2011;22:2337-45.
- 70) Thompson K, Rogers MJ. Statins prevent bisphosphonate-induced gamma, delta-T-cell proliferation and activation in vitro. *J Bone Miner Res* 2004;19:278–288.
- 71) Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, Boldini S, Giovanazzi B, Zanatta M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res* 2010; 25:447–454.
- 72) Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, Adami S; Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17:914-21.

- 73) de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335:1016–1021.
- 74) Cryer B, Miller P, Petruschke RA, Chen E, Geba GP, Papp AE. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 21: 599–607.
- 75) Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, Smith M, Petruschke R, Wang L, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:1044–1052.
- 76) Eisman JA, Rizzoli R, Roman-Ivorra J, Lipschitz S, Verbruggen N, Gaines KA, Melton ME. Upper gastrointestinal and overall tolerability of alendronate once weekly in patients with osteoporosis: results of a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:699–705.
- 77) Bobba RS, Beattie K, Parkinson B, Kumbhare D, Adachi JD. Tolerability of different dosing regimens of bisphosphonates for the treatment of osteoporosis and malignant bone disease. *Drug Saf* 2006; 29:1133–1152.
- 78) Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Sturmer T, Stedman MR, Levin R, Solomon DH. Comparative gastrointestinal safety of weekly oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009;20:1735–1747.
- 79) Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:141–151.
- 80) Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case–control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341:c4444.
- 81) Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304:657–663.
- 82) Nguyen DM, Schwartz J, Richardson P, El-Serag HB. Oral bisphosphonate prescriptions and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett’s esophagus. *Dig Dis Sci* 2010; 55:3404–3407.
- 83) Sun K, Liu JM, Sun HX, Lu N, Ning G. Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2013; 24:279-86.
- 84) Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005; 20:2105–2115.
- 85) Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, Cummings SR. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007; 22:503–508.
- 86) Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:221–233.
- 87) Fan SL, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000; 57:684–690.

- 88) Coco M, Glicklich D, Faugere MC et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2669–2676.
- 89) Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005015.
- 90) Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP, Jung A, Chatelanat F. Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1983; 1:471.
- 91) Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone* 2011;49:77–81.
- 92) Bock O, Boerst H, Thomasius FE, Degner C, Stephan-Oelkers M, Valentine SM, Felsenberg D. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7:144–148.
- 93) Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–1822.
- 94) Caplan L, Pittman CB, Zeringue AL, Scherrer JF, Wehmeier KR, Cunningham FE, Eisen SA, McDonald JR. An observational study of musculoskeletal pain among patients receiving bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:341–348.
- 95) Rey J, Daumen-Legre V, Pham T, Bernard P, Dahan L, Acquaviva PC, Lafforgue P. Uveitis, an under-recognized adverse effect of pamidronate. Case report and literature review. *Joint Bone Spine* 2000; 67:337–340.
- 96) Malik AR, Campbell SH, Toma NM. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:1443.
- 97) Durnian JM, Olujohungbe A, Kyle G. Bilateral acute uveitis and conjunctivitis after zoledronic acid therapy. *Eye (Lond)* 2005; 19:221–222.
- 98) Fietta P, Manganelli P, Lodigiani L. Clodronate induced uveitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:378.
- 99) Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:219–222.
- 100) Brinkmeier T, Kugler K, Lepoittevin JP, Frosch PJ. Adverse cutaneous drug reaction to alendronate. *Contact Dermatitis* 2007; 57:123–125.
- 101) Krasagakis K, Kruger-Krasagakis S, Ioannidou D, Tosca A. Chronic erosive and ulcerative oral lesions caused by incorrect administration of alendronate. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:651–652.
- 102) Yanik B, Turkay C, Atalar H. Hepatotoxicity induced by alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18:829–831.
- 103) Phillips MB. Risedronate-induced hepatitis. *Am J Med* 2007; 120: e1–2.
- 104) Varma R, Aronow WS, Basis Y, Singh T, Kalapatapu K, Weiss MB, Pucillo AL, Monsen CE. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:1103–1104.
- 105) Choi SH, An JH, Lim S, Koo BK, Park SE, Chang HJ et al. Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre- and postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:644–651.
- 106) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809-22.

- 107) Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799–1809.
- 108) Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356:1895–1896.
- 109) Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:712–713, author reply 714-715.
- 110) Lewiecki EM, Cooper C, Thompson E, Hartl F, Mehta D, Papapoulos SE. Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation in analysis of pivotal clinical trials. *Int J Clin Pract* 2010; 64:821–826.
- 111) Colón-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, Pieper CF, Boonen S, Delmas P, Eriksen EF, Magaziner J. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2010; 25:91-7.
- 112) Wolfe F, Bolster MB, O'Connor CM, Michaud K, Lyles KW, Colón-Emeric CS. Bisphosphonate use is associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res*. 2013;28:984-91.
- 113) Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonates-Associated Osteonecrosis of the Jaw : report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. ASBMR Task Force on Bisphosphonate-Associated ONJ. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479-91.
- 114) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J* 2009;35:119-30
- 115) Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, et al Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis*. 2012;18:621-3.
- 116) Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio VI. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 711-21.
- 117) Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4634-8.
- 118) Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136: 1117-24.
- 119) Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1363-70.
- 120) Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 8: 90-6.
- 121) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. The nature and incidence of bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surgery* 2007; 65: 415-423.
- 122) Solomon DH, Mercer E, Woo SB, Avorn J, Schneeweiss S, Treister N. Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges. *Osteoporos Int* 2013;24:237-44.
- 123) Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw-a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 662-3.

- 124) Bedogni A, Campisi G, Fusco V, Agrillo A A nome di SICMF e SIPMO. Raccomandazioni clinico-terapeutiche su osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Marzo 2013 edt. CLEUP.
- 125) Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-94.
- 126) Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 47: 169-80.
- 127) Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1132-4.
- 128) Paparodis R, Buehring B, Pelley E, Binkley N. A Case of an unusual subtrochanteric fracture in a patient receiving Denosumab. *Endocr Pract* 2013; 21: 1-17.
- 129) Lippuner K, Roux C, Bone HG, Zapalowski C, Minisola S, Franek E, et al. Denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis for 7 years: clinical fracture results from the first 4 years of the FREEDOM extension. *Osteoporos Int* 2013; 24(Suppl 1): S39-S40.
- 130) Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2010; 362: 1848-9.
- 131) Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011; 48: 966-71.
- 132) Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364: 1728-37.
- 133) Girgis CM, Seibel MJ. Population and treatment-based incidence estimates of atypical fractures. *Med J Aust* 2011; 194: 666.
- 134) Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2544-50.
- 135) Thompson RN, Phillips JR, McCauley SH, Elliott JR, Moran CG. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94: 385-90.
- 136) Warren C, Gilchrist N, Coates M, Frampton C, Helmore J, McKie J, et al. Atypical subtrochanteric fractures, bisphosphonates, blinded radiological review. *ANZ J Surg* 2012; 82: 908-12.
- 137) Meier RP, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med* 2012; 172: 930-6.
- 138) Feldstein AC, Black D, Perrin N, Rosales AG, Friess D, Boardman D, et al. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 977-86.
- 139) Beaudouin-Bazire C, Dalmas N, Bourgeois J, Babinet A, Anract P, Chantelot C, et al. Real frequency of ordinary and atypical sub-trochanteric and diaphyseal fractures in France based on X-rays and medical file analysis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 201-5.
- 140) Tamminen IS, Yli-Kyyny T, Isaksson H, Turunen MJ, Tong X, Jurvelin JS, et al. Incidence and bone biopsy findings of atypical femoral fractures. *J Bone Miner Metab* 2013 Apr 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23553501.
- 141) Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2013 Feb 13. doi: 10.1002/jbmr.1893. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23408697.
- 142) Schilcher J, Koeppen V, Ranstam J, Skripitz R, Michaelsson K, Aspenberg P. Atypical femoral fractures are a separate entity, characterized by highly specific radiographic features. A comparison of 59 cases and 218 controls. *Bone* 2013; 52: 389-92.
- 143) Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, et al. Association

- of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353-62.
- 144) Shkolnikova J, Flynn J, Choong P. Burden of bisphosphonate-associated femoral fractures. *ANZ J Surg* 2013; 83: 175-81.
- 145) Lo JC, Huang SY, Lee GA, Khandewal S, Provus J, Ettinger B, et al. Clinical correlates of atypical femoral fracture. *Bone* 2012; 51: 181-4.
- 146) Erviti J, Alonso A, Oliva B, Gorricho J, Lopez A, Timoner J, et al. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study. *BMJ Open* 2013; 3.
- 147) Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 34-9.
- 148) Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2951-61.
- 149) Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 161-8.
- 150) Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294-1301.
- 151) Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761-71.
- 152) Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1555-65.
- 153) Laster AJ, Tanner SB. Duration of treatment in postmenopausal osteoporosis: how long to treat and what are the consequences of cessation of treatment? *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37: 323-36.
- 154) Miller PD, Derman RJ. What is the best balance of benefits and risks among anti-resorptive therapies for postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int* 2010; 21: 1793-1802.
- 155) European Medicines Agency. Strontium Ranelate. Summary of product characteristic, 3 June 2010. European Medicines Agency, London.
- 156) Breart G, Cooper C, Meyer O, Speirs C, Deltour N, Reginster JY. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2010; 21:1181-7.
- 157) Osborne V, Layton D, Perrio M, Wilton L, Shakir SA. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: an analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2010; 33:579-91.
- 158) Breart G, Jakob FJ, Palacios S, Audran M, Brandi ML, Broll H, et al. New interim analysis of a retrospective cohort study of patients treated with strontium ranelate. *Osteoporosis Int* 2010; 21(S1): S166.
- 159) Audran M, Jakob FJ, Palacios S, Brandi ML, Bröll H, Hamdy NA, et al. A large prospective European cohort study of patients treated with strontium ranelate and followed up over 3 years. *Rheumatol Int* 2013 Mar 2. [Epub ahead of print].
- 160) European Medicines Agency. Questions and answers on the review of Protelos and Osseor (strontium ranelate), 15 March 2012. European Medicines Agency, London
- 161) Jonville-Béra AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy* 2009; 64: 658-9.
- 162) Lee HY, Lie D, Lim KS, Thirumoorthy T, Pang SM. Strontium ranelate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 161-2.

- 163) Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the alert. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1811-2.
- 164) Musette P, Brandi ML, Cacoub P, Kaufman JM, Rizzoli R, Reginster JY. Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporos Int* 2010; 21: 723-32.
- 165) Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S et al. Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporosis Int* 2012; 23(S1): S1-S23.
- 166) European Medicines Agency. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor /strontium ranelate. CHMP confirms recommendation from the PRAC, 25 April 2013. European Medicines Agency, London.
- 167) Determinazione AIFA n. 800 del 13 Settembre 2013; G.U. n. 220 19 Settembre 2013
- 168) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- 169) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-45.
- 170) Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004; 104 :837-44.
- 171) Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
- 172) Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 338-42.
- 173) Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
- 174) Mosca L, Grady D, Barrett-Connor E, Collins P, Wenger N, Abramson BL et al. Effect of raloxifene on stroke and venous thromboembolism according to subgroups in postmenopausal women at increased risk of coronary heart disease. *Stroke* 2009; 40: 147-55.
- 175) Duvernoy CS, Yeo AA, Wong M, Cox DA, Kim HM. Antiplatelet therapy use and the risk of venous thromboembolic events in the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) trial. *J Womens Health.* 2010; 19: 1459-65.
- 176) Grady D, Cauley JA, Stock JL, Cox DA, Mitlak BH, Song J et al. Effect of Raloxifene on all-cause mortality. *Am J Med* 2010; 123: 469.e1-469.e7.
- 177) Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1-10.
- 178) Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L Jr, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999;93:558-65.
- 179) Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1923-34.
- 180) Christiansen C, Chesnut CH 3rd, Adachi JD, Brown JP, Fernandes CE, Kung AW et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 130.
- 181) Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbjærg CS, Felsenberg D et al.

Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 351-63.

- 182) Palacios S, Silverman S, Levine AB, Jaufman JM, Brown JP, de Cicco Nardone F et al. Long-term efficacy and safety of Bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 7-year, randomized, placebo-controlled study. Presented at the 13th International Menopause Society World Congress, 8-11 June 2011, Rome, Italy [Abs 973].
- 183) Malan J, Etnger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114: 671-6.
- 184) Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;27:694-701.
- 185) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341-7.
- 186) Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 47: 169-80.
- 187) Lippuner K, Roux C, Bone HG, Zapalowski C, Minisola S, Franek E, et al. Denosumab treatment of postmenopausal women with osteoporosis for 7 years: clinical fracture results from the first 4 years of the FREEDOM extension. *Osteoporos Int* 2013; 24 (Suppl 1): S39-S40.
- 188) Papanicolaou R, Buehring B, Pelley E, Binkley N. A Case of an unusual subtrochanteric fracture in a patient receiving Denosumab. *Endocr Pract* 2013; 21: 1-17.
- 189) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-65.
- 190) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Denosumab 60 mg (Prolia): rare cases of atypical femoral fracture with long-term use. Drug Safety Update February 2013; 6:A1. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON239411>
- 191) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434–1441.
- 192) Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26:688–703.
- 193) Berry DC, Knapp P, Raynor DK. Provision of information about drug side-effects to patients. *Lancet* 2002;359:853-4.