

# COLOPHON

## COMITATO SCIENTIFICO DI REDAZIONE

### CAPO REDATTORE

Prof. Silvano Adami, PhD  
Professore Associato di  
Reumatologia  
Centro Ospedaliero Clinicizzato  
Università di Verona  
37067 Valeggio sul Mincio (VR)

### BOARD

Prof. Giampiero Pasero, PhD  
Direttore  
Cattedra di Reumatologia e  
Istituto di Patologia Medica  
Università di Pisa  
Via Roma, 67  
56126 Pisa

Prof. Mario Passeri  
Dipartimento di Medicina Interna  
e Scienze Biomediche  
Università di Parma  
via Gramsci, 14  
43100 Parma

Dr. Sergio Rosini  
Direttore  
Centro Ricerche Farmacologiche  
Abiogen Pharma  
56125 Pisa

### EDITORE

Medicom Italia S.r.l.  
Via A. Ressi, 10  
20125 Milano - Italia  
Tel. 02 6709956 - Fax 02 6709959  
e-mail: medicom@medicom-italia.it

### DIRETTORE RESPONSABILE

Bruno Pieroni

Registrazione del Tribunale di  
Milano n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotoriproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

Questo numero di Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati è stato stampato in 6.000 copie.

### STAMPA

Lineadue, Via Cesare Battisti 380  
Marnate (VA)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Medicom Italia srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 l. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Medicom Italia srl, Responsabile Dati, Via Ressi, 10 - 20125 Milano.

COLOPHON .....	1
EDITORIALE:	
ALENDRONATO IN MONOSOMMINISTRAZIONE SETTIMANALE: UNA SVOLTA IMPORTANTE NELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI	
O. DI MUNNO, A. DELLE SEDIE .....	3
ABSTRACT	
Sezione A .....	16
Sezione B .....	18
AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA .....	21
INDICE PER AUTORE .....	26
CALENDARIO CONGRESSI .....	28

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicizzato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

# EDITORIALE

**Ombretta Di Munno,  
Andrea Delle Sedie**  
Dipartimento  
di Medicina Interna,  
Cattedra  
di Reumatologia,  
Università di Pisa

**ALENDRONATO IN MONOSOMMINISTRAZIONE SETTIMANALE:  
UNA SVOLTA IMPORTANTE NELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI**

## Introduzione

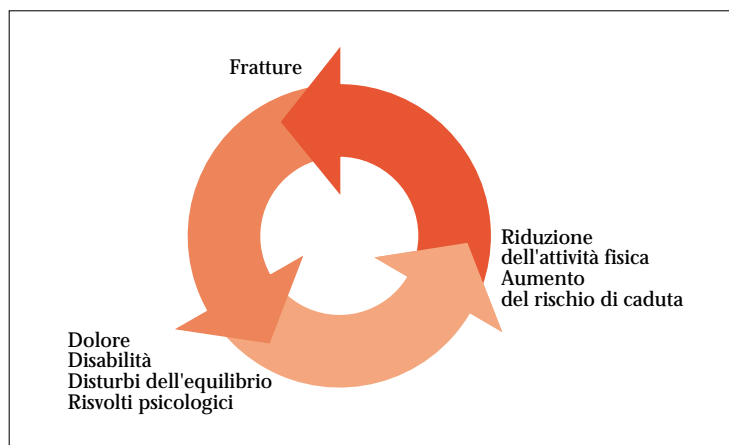
L'osteoporosi, malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una maggiore fragilità dell'osso con conseguente aumento del rischio di fratture (*Consensus Development Conference 1993*), rappresenta uno dei maggiori e crescenti problemi di salute pubblica in termini di morbidità, mortalità, costi economici e sociali (*Tabella 1*).<sup>(1-4)</sup>

**Tabella 1. Costi dell'osteoporosi**

Patologia	Prevalenza	Costi diretti/anno (miliardi di US\$)
Asma	15 milioni	\$ 7,50
Osteoporosi	10 milioni	\$ 13,8
Infarto miocardico	4,6 milioni	\$ 20,3

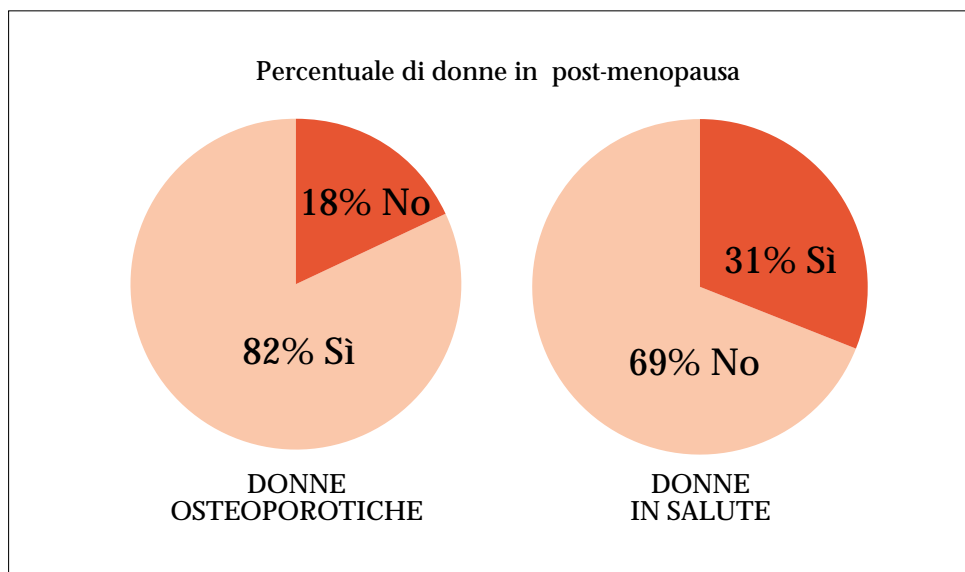
*National Heart Lung and Blood Institute  
National Osteoporosis Foundation  
American Heart Association*

Per una donna di razza bianca il rischio di andare incontro ad almeno una frattura è di oltre il 50%<sup>(5)</sup> e, se pur con un impatto diverso in rapporto al tipo e alla sede, tutte le fratture sono comunque responsabili di un deterioramento della qualità di vita (*Figura 1*).<sup>(6,7)</sup>



**Figura 1.**  
**Circoli viziosi**

Nonostante questo aspetto devastante, il fenomeno dell'osteoporosi non è ancora affrontato in modo adeguato sia dalla stessa classe medica, sia dalla popolazione. Da un'indagine condotta dalla IOF (*International Osteoporosis Foundation*) nel 2000 (*Figura 2*), solo il 31% di donne sane ha affrontato con il proprio medico il problema dell'osteoporosi e, nell'ambito di donne che hanno subito una frattura per un trauma di lieve entità, solo il 27% è stato informato che la frattura poteva esserne una conseguenza.



**Figura 2.**  
Rapporto medico-paziente

La situazione non è migliore per ciò che riguarda la necessità di intervenire il più precocemente possibile, sia in termini di prevenzione che di trattamento, quando cioè la riduzione di massa ossea si è già verificata, accompagnandosi o meno a fratture. Da una recente indagine condotta nel Regno Unito, risulta che i due terzi dei medici di medicina generale non sono convinti dell'efficacia dei farmaci per l'osteoporosi oggi disponibili<sup>(8)</sup> e, di conseguenza, solo pochi pazienti ricevono un trattamento, anche in presenza di fratture o a scopo preventivo, in condizioni ad alto rischio come l'uso cronico di corticosteroidi (*Tabella 2*).

**Tabella 2. L'osteoporosi rappresenta una malattia nei confronti della quale le strategie di prevenzione e terapia sono ancora in gran parte disattese**

“Il 61% delle donne cui è stata diagnosticata una frattura vertebrale non riceve alcuna forma di prevenzione secondaria”

Torgerson DJ, *Ann Rheum Dis* 1998

“Dal 62 al 70% dei soggetti che subiscono una frattura atraumatica non ha ricevuto alcuna terapia nei 6 mesi successivi al ricovero in ospedale”

Castel H, *Osteoporos Int* 2001

“Solo il 14% dei pazienti che assumono GC riceve una prevenzione farmacologica per l'osteoporosi”

Walsh LJ, *BMJ* 1996

Alla scarsa percezione e preoccupazione per questa malattia è da aggiungere la precoce interruzione del trattamento che caratterizza, peraltro, molte terapie croniche. Da un'indagine di J.K. Jones pubblicata sul *British Medical Journal* nel '95 risulta, infatti, che i pazienti che iniziano una terapia antipertensiva, nel 50-60% dei casi la interrompono entro sei mesi per scarsa "compliance." Questo aspetto assume un ruolo ancor più rilevante in una terapia, come quella dell'osteoporosi, che non soltanto deve essere prolungata, ma della cui efficacia, elemento che potrebbe influenzarne in modo positivo l'adesione, non si può avere un riscontro immediato e, talvolta, nemmeno in termini di mesi. In un'indagine pubblicata da B. Ettinger su *J Managed Care Pharm* nel '98, risulta che su 812 donne alle quali era stato prescritto alendronato, uno dei farmaci di più ampia e documentata efficacia nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi, il 28,5% ne ha interrotto l'assunzione entro 8 mesi e il 34,9% entro 6 mesi. Sempre da tale indagine (*Tabella 3*) risulta che, in oltre la metà delle donne, non è stata seguita neppure una delle istruzioni importanti per garantire un adeguato assorbimento del farmaco e ridurne al minimo gli effetti collaterali. Proprio le numerose regole da seguire e la scarsa flessibilità del regime posologico hanno inciso pesantemente sull'interruzione del trattamento. I farmaci efficaci nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi (*Tabella 4*) sono

**Tabella 3. Non aderenza ad almeno una delle istruzioni nell'assunzione**

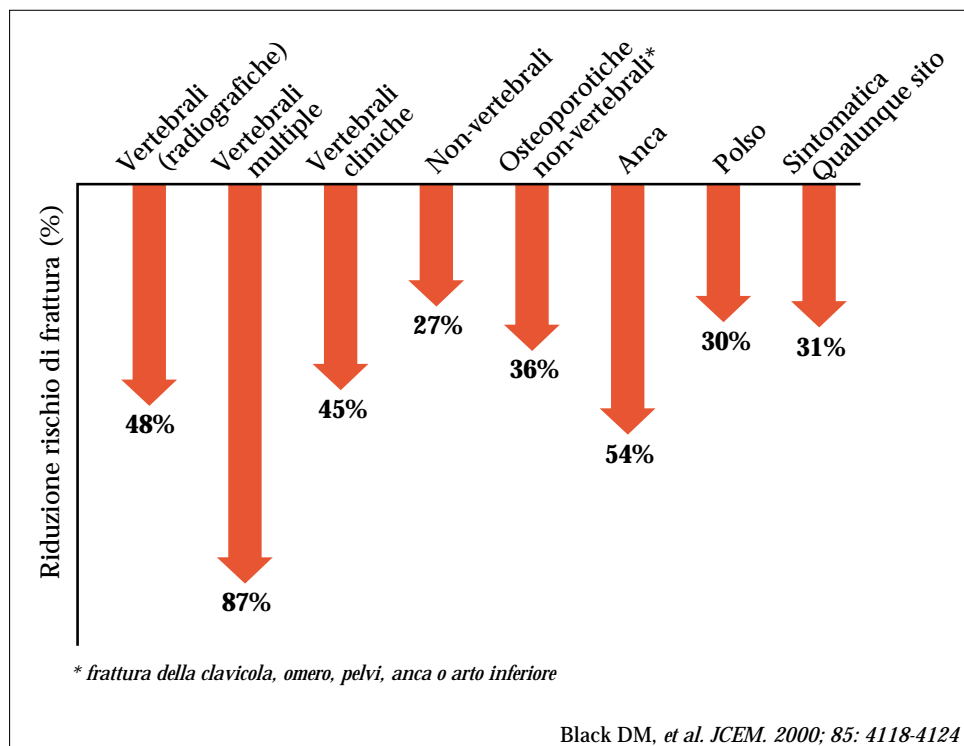
Bere ≥180 cc di acqua	7,4%	} Sicurezza 13,5%	<b>Qualsiasi</b> <b>55,8%</b>
Rimanere in piedi per 30 minuti	6,6%		
Non masticare la compressa	1,3%		
Non assumere cibi nelle 2 ore precedenti	8,5%	} Assorbimento 51,7%	
Non assumere cibi nei 30 minuti successivi	33,5%		
Non assumere la compressa con liquidi diversi dall'acqua	8,4%		
Non assumere contemporaneamente farmaci/vitamine	13,9%		

**Tabella 4. Studi clinici controllati in doppio cieco. End point: fratture vertebrali**

		Numero pazienti	Durata (anni)	RR	Riduzione %
Alendronato 10 mg	Black DM '96	2.027	3	0,53	47
	Cummings SR'98	4.432	4	0,56	44
Raloxifene 60 mg	Ettinger B '99	7.705	3	0,7-0,5	30-50
Risedronato 5 mg	Harris ST '99	2.458	3	0,59	41
	Reginster JY '00	1.226	3	0,51	49
Clodronato* 800 mg	Mc Closkey E '01	677 (M+F)	3	0,54	46
PTH 20/40 mcg	Neer RM '01	1.637	2	0,35-0,31	65-69
Calcitonina 200 UI	Chesnut CH III '00	1.255	5	0,64	36

\* analisi intermedia a 1 anno

**Figura 3.**  
**Alendronato,**  
**nelle donne**  
**con osteoporosi,**  
**riduce il rischio**  
**di frattura**  
**in ogni sito**



oggi abbastanza numerosi e, fra questi, alendronato si caratterizza per un'attività antifratturativa, in tutti i siti più frequentemente sede di fratture osteoporotiche (Figura 3).

Poiché negli oltre 17.000 pazienti trattati con questo farmaco indicato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale,<sup>(9-12)</sup> di quella maschile,<sup>(13)</sup> di quella indotta da glucocorticoidi,<sup>(14)</sup> e nella malattia di Paget,<sup>(15,16)</sup> l'adesione alla terapia e alle precauzioni che ne caratterizzano l'assunzione si è dimostrata fondamentale in termini di efficacia e tollerabilità, una modalità di somministrazione che la renda più accettabile al paziente, mantenendone tutta l'efficacia ed eventualmente migliorandone la tollerabilità, apparirebbe molto vantaggiosa.

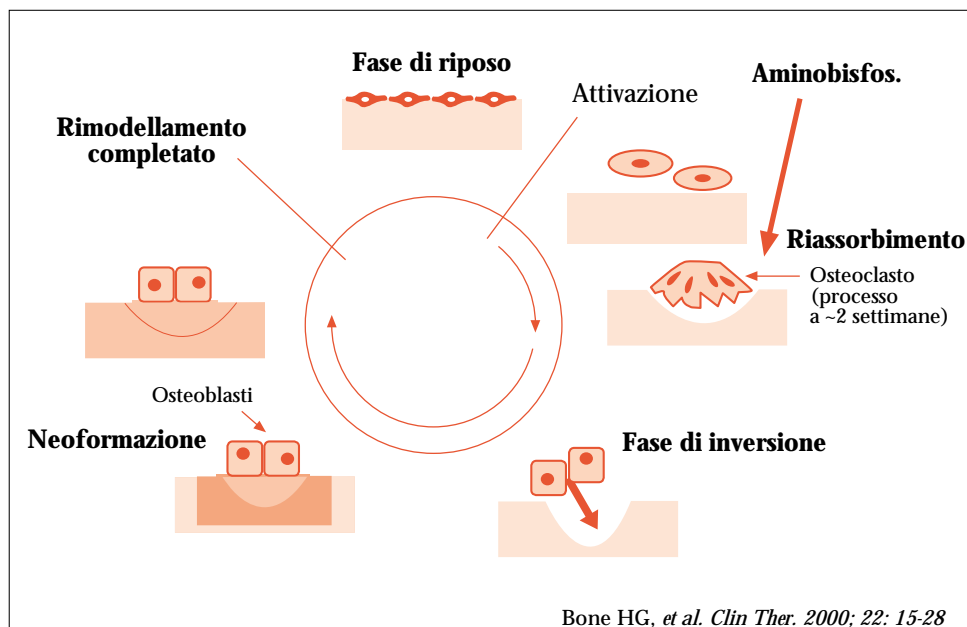
Recentemente sono comparsi due lavori di cui il primo<sup>(17)</sup> ha valutato il razionale, in termini di efficacia e tollerabilità, sulla base di studi sull'animale e nell'uomo, della monosomministrazione settimanale di 70 mg di alendronato, e il secondo<sup>(18)</sup> che ha dimostrato, in 1.200 donne con osteoporosi, che tale regime posologico incrementa la densità minerale ossea (BMD) in modo del tutto sovrapponibile ai 10 mg giornalieri, con un profilo di migliore tollerabilità.

### *Meccanismo d'azione e farmacocinetica di alendronato*

#### **Valutazione di efficacia**

Alendronato è un aminobisfosfonato con elevata attività anti-risorbitiva: esso riduce, infatti, la quantità di osso riassorbito dagli osteoclasti durante ciascun ciclo del rimodellamento, in modo che non venga superata la capacità di neoformazione

**Figura 4.**  
**Processo**  
**di rimodellamento**  
**osseo**



da parte degli osteoblasti. Il rimodellamento si verifica nelle unità di rimodellamento (BMU), più numerose nell'osso trabecolare, dove circa il 20% della superficie ossea è rinnovata ogni anno (*Figura 4*).<sup>(19)</sup>

La prima fase del rimodellamento è rappresentata dall'attivazione del riassorbimento. Le cellule osteoblastiche, che in condizioni di riposo rivestono la superficie ossea, si retraggono e lasciano tessuto osseo esposto, che viene riassorbito dagli osteoclasti. Il processo di riassorbimento dura circa due settimane, al termine delle quali arrivano gli osteoblasti che riempiono le cavità scavate dagli osteoclasti con nuovo tessuto osteoide. Il tessuto neofornato inizierà a mineralizzarsi dopo 5-10 giorni dal riempimento delle cavità (mineralizzazione primaria) e il processo di mineralizzazione si completerà, con un ulteriore incremento, particolarmente rilevante in termini di resistenza meccanica dell'osso, nei successivi mesi (mineralizzazione secondaria).<sup>(20)</sup> L'attivazione delle BMU si verifica in modo continuo e asincrono in tutto lo scheletro, cosicché in ogni momento abbiamo BMU in stadi differenti di riassorbimento e neofornazione; il risultato finale di questo processo sarà però diverso nel giovane, dove la neofornazione rimpiazzerà completamente il riassorbimento e nella donna in postmenopausa, dove invece il riassorbimento supererà la neofornazione, con una perdita finale di tessuto osseo. Quest'ultimo risultato è particolarmente vero ogni qualvolta aumenta l'entità del rimodellamento e quindi il numero di BMU attivate.

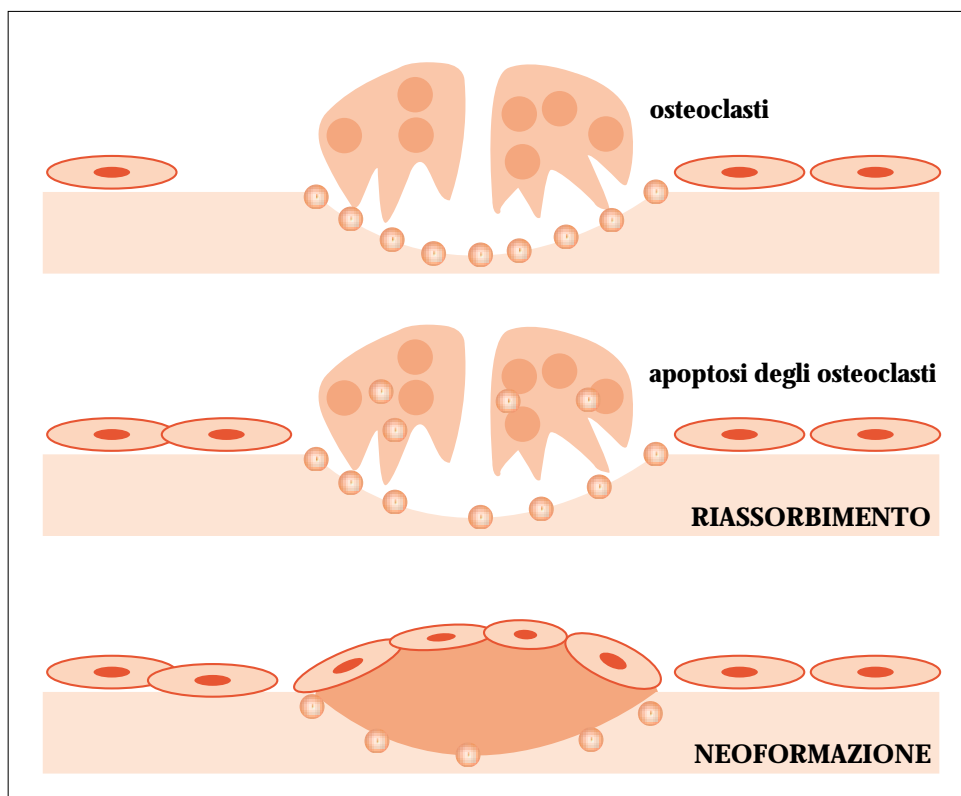
Alendronato, come tutti i farmaci antiassorbitivi, ha come obiettivo l'incremento della BMD attraverso la riduzione della quantità di osso riassorbito. Come è stato dimostrato dalle metanalisi dei più importanti studi clinici, maggiore è l'incremento della BMD, maggiore è la riduzione del rischio di frattura.<sup>(21)</sup>

Il farmaco, somministrato per via orale, viene assorbito per lo 0,5-1%: la quota assorbita passa in circolo e da qui, rapidamente, si lega per il 50% alle superfici mineralizzate esposte nelle BMU attivate, per le quali, come tutti i bisfosfonati, ha

un'elevata affinità. La restante quota non è metabolizzata e viene escreta con le urine. Una volta legato alle superfici mineralizzate, alendronato rimane incorporato nella matrice ossea neoformata (solo un terzo, dopo molte settimane, ritornerà in circolo per essere nuovamente escreto per via renale), dove rimane a lungo sequestrato, finché non si attiverà un nuovo ciclo di rimodellamento. Gli osteoclasti attivati nel nuovo ciclo di rimodellamento, riassorbendo osso in cui è rimasto sequestrato alendronato, saranno caratterizzati da una ridotta attività di riassorbimento e andranno incontro ad apoptosi: pertanto, gli osteoblasti si ritroveranno a riempire, con nuova matrice osteoide, cavità meno profonde e la loro attività sarà in bilancio positivo (Figura 5).

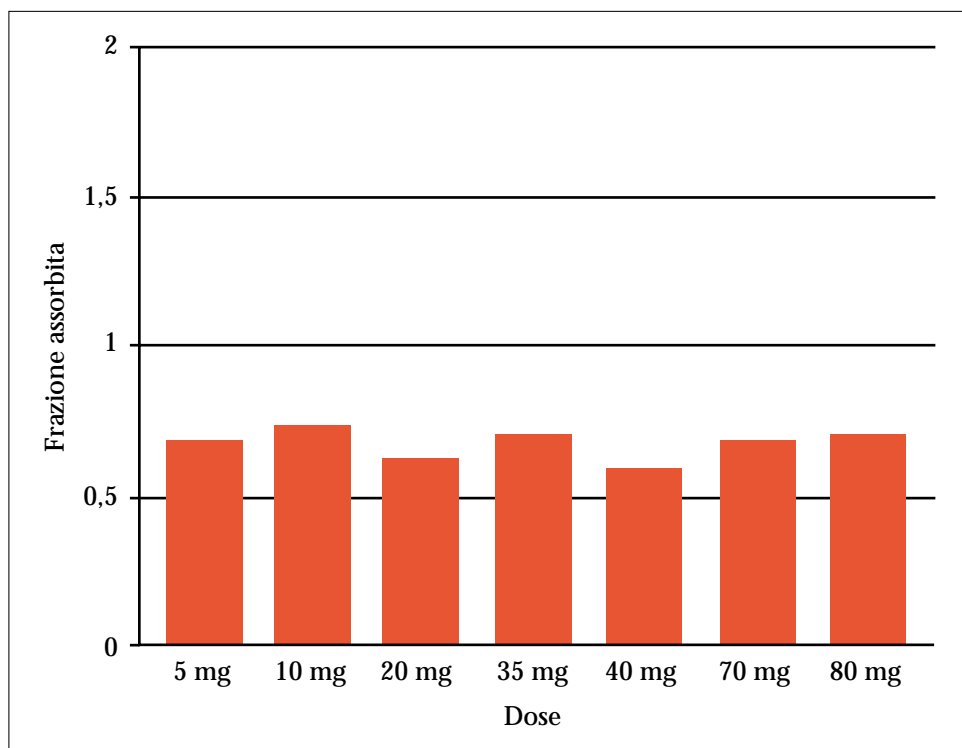
La biologia del rimodellamento osseo, le caratteristiche di farmacocinetica e il

**Figura 5.**  
**Aminobisfosfonati**  
**e rimodellamento osseo**



meccanismo d'azione di alendronato<sup>(22,23)</sup> suggeriscono, dunque, che il trattamento dovrebbe essere fatto almeno una volta, con intervalli di 3-16 giorni, quindi preferibilmente ogni 7 giorni. Questo garantirebbe una riduzione/soppressione del riassorbimento e un incremento della BMD ottimale. All'opposto, somministrazioni a intervalli più prolungati, potrebbero non garantire una sufficiente riduzione del turnover che caratterizza alcune fasi dell'osteoporosi postmenopausale e, ancor più, di quella indotta da glucocorticoidi. A questi aspetti sono da aggiungere dati derivati da studi preclinici, condotti su ratti e babbuini ovariectomizzati,<sup>(24,25)</sup> in cui il trattamento con alendronato a intervalli  $\leq 2$  settimane, purché se ne mantenesse costante la dose cumulativa, determinava incrementi della BMD significativi rispetto ai controlli normali e ovariectomizzati.

**Figura 6.**  
Assorbimento orale  
di alendronato



La persistenza prolungata di alendronato nei siti di riassorbimento attivi e la costanza (*Figura 6*) della frazione di assorbimento (0,5-1%) rappresentano il razionale della monosomministrazione settimanale anche nell'uomo.

### *Valutazione di tollerabilità*

Il trattamento continuativo con bisfosfonati per via orale è caratterizzato da potenziali effetti irritativi a livello gastroesofageo, anche se i più importanti studi condotti con alendronato riportano una buona tollerabilità generale e, in particolare, riferita all'apparato gastroenterico.<sup>(26)</sup> Più recentemente, indagini che hanno utilizzato dosaggi di alendronato e risedronato molto più elevati di quelli utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, hanno evidenziato all'endoscopia un potenziale irritativo marcatamente inferiore a quello di aspirina (3% vs. 60%) per entrambi i farmaci, e complessivamente basso.<sup>(27)</sup> Studi preclinici hanno comunque documentato che l'esposizione continua ai bisfosfonati inibiva, in coltura, la crescita di cheratinociti, cellule che rivestono la mucosa esofagea.<sup>(28,29)</sup> Pertanto, i bisfosfonati potrebbero inibire i processi riparativi in risposta a uno stimolo irritativo quale il reflusso gastrico. Studi condotti su cani anestetizzati hanno evidenziato che singole infusioni settimanali nell'esofago di soluzioni contenenti alendronato, a concentrazioni corrispondenti a una compressa da 10 e 80 mg sciolte, rispettivamente, in 50 e 100 ml di succo gastrico, non hanno prodotto una significativa irritazione esofagea, anche a un pH 2,0, simile al pH del succo gastrico refluito in esofago. Se l'infusione veniva ripetuta giornalmente per 5 giorni, e comunque solo se il pH scendeva a 2, comparivano erosioni e ulcere esofagee.<sup>(30)</sup>

Queste osservazioni suggeriscono che proprio la continua esposizione ai bisfosfonati per via orale potrebbe essere responsabile dei fenomeni irritativi esofagei, in quanto impedirebbe i fenomeni riparativi della mucosa, il cui turnover cellulare è di circa 5 giorni. Una buona tollerabilità è comunque confermata anche in pazienti con malattia di Paget, in cui alendronato è stato utilizzato alla posologia di 40 mg giornalieri per un anno, <sup>(15,16)</sup> e le osservazioni di sorveglianza post-marketing sull'uso del farmaco in larga scala sembrano ricondurre gli effetti irritativi gastroesofagei, nella maggior parte dei casi, a una non corretta modalità di somministrazione (*Tabella 3*).

***Equivalenza di alendronato in monosomministrazione settimanale di 70 mg e in somministrazione giornaliera di 10 mg nel trattamento dell'osteoporosi***

Dall'osservazione derivata dagli studi preclinici<sup>(17)</sup> di un'uguale efficacia e di una maggiore tollerabilità della monosomministrazione settimanale di 70 mg di alendronato, nei confronti dei 10 mg giornalieri, è derivato il razionale di questo studio <sup>(18)</sup> che valuta tale modalità di somministrazione anche nell'uomo. Se comparabile in termini d'incremento della BMD, riduzione del turnover osseo e tollerabilità, la maggiore comodità nell'assunzione del farmaco potrebbe sicuramente rappresentare un elemento chiave per migliorare la compliance a un trattamento a lungo termine, come è quello dell'osteoporosi.

Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, in cui sono state arruolate 1.258 donne, di età compresa fra 40 e 90 anni, con un T-score alla colonna vertebrale o al collo del femore  $\leq -2,5$  DS oppure con precedenti fratture vertebrali o femorali. Il trattamento prevedeva tre modalità di somministrazione (10 mg giornalieri, 35 mg in 2 somministrazioni e 70 mg in monosomministrazione settimanale) (*Tabella 5*).

**Tabella 5. Disegno dello studio**

<b>Regime di somministrazione di alendronato</b>	
• 10 mg al giorno	N=370
• 35 mg 2 somministrazioni/settimana	N=369
• 70 mg 1 somministrazione/settimana	N=519
<b>Tutte le pazienti hanno ricevuto una supplementazione di calcio (500 mg) e vitamina D (250 UI)</b>	
<i>Schnitzer T et al. Aging Clin Exp Res. 2000</i>	

Gli obiettivi primari e secondari dello studio sono indicati nella *Tabella 6*.

Le caratteristiche basali delle pazienti non evidenziavano differenze significative fra i 3 gruppi di trattamento in termini di età, anni di menopausa, BMD e fratture vertebrali preesistenti (*Tabella 7*).

I risultati, al termine di 12 mesi di terapia, hanno mostrato aumenti significativi della BMD in tutti i siti scheletrici esaminati, del tutto sovrapponibili nei 3 gruppi di trattamento (*Figure 7 e 8*).

Gli incrementi >5% della BMD lombare e quelli degli altri siti scheletrici sono

**Tabella 6. Obiettivi dello studio**

**Obiettivi primari**

- Dimostrare che la differenza tra gruppi nel cambiamento percentuale medio della BMD della colonna lombare (IC 90%) risiede entro limiti di compatibilità prefissati di  $\pm 1,5\%$
- Dimostrare che tollerabilità e sicurezza sono simili

**Obiettivi secondari**

- Valutare la variazione della BMD del femore e total body
- Valutare il turnover osseo mediante marker biochimici (NTx urinario, BAP sierico)

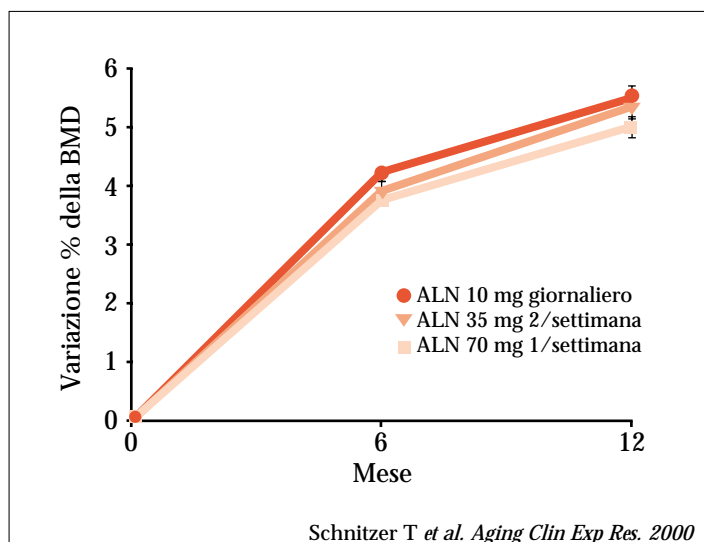
Schnitzer T *et al. Aging Clin Exp Res. 2000*

**Tabella 7. Caratteristiche al basale**

Caratteristiche al basale	ALN 10 mg al giorno	ALN 35 mg 2/settimana	ALN 70 mg 1/settimana
Età (anni)	67	67	66
Anni dalla menopausa	20	20	19
BMD colonna lombare (g/cm <sup>2</sup> )			
Hologic	0,74	0,74	0,73
Lunar	0,84	0,84	0,85
Pregresse fratture della colonna (%)			
Caucasici	15,4	17,6	18,7
	97,0	97,0	96,9

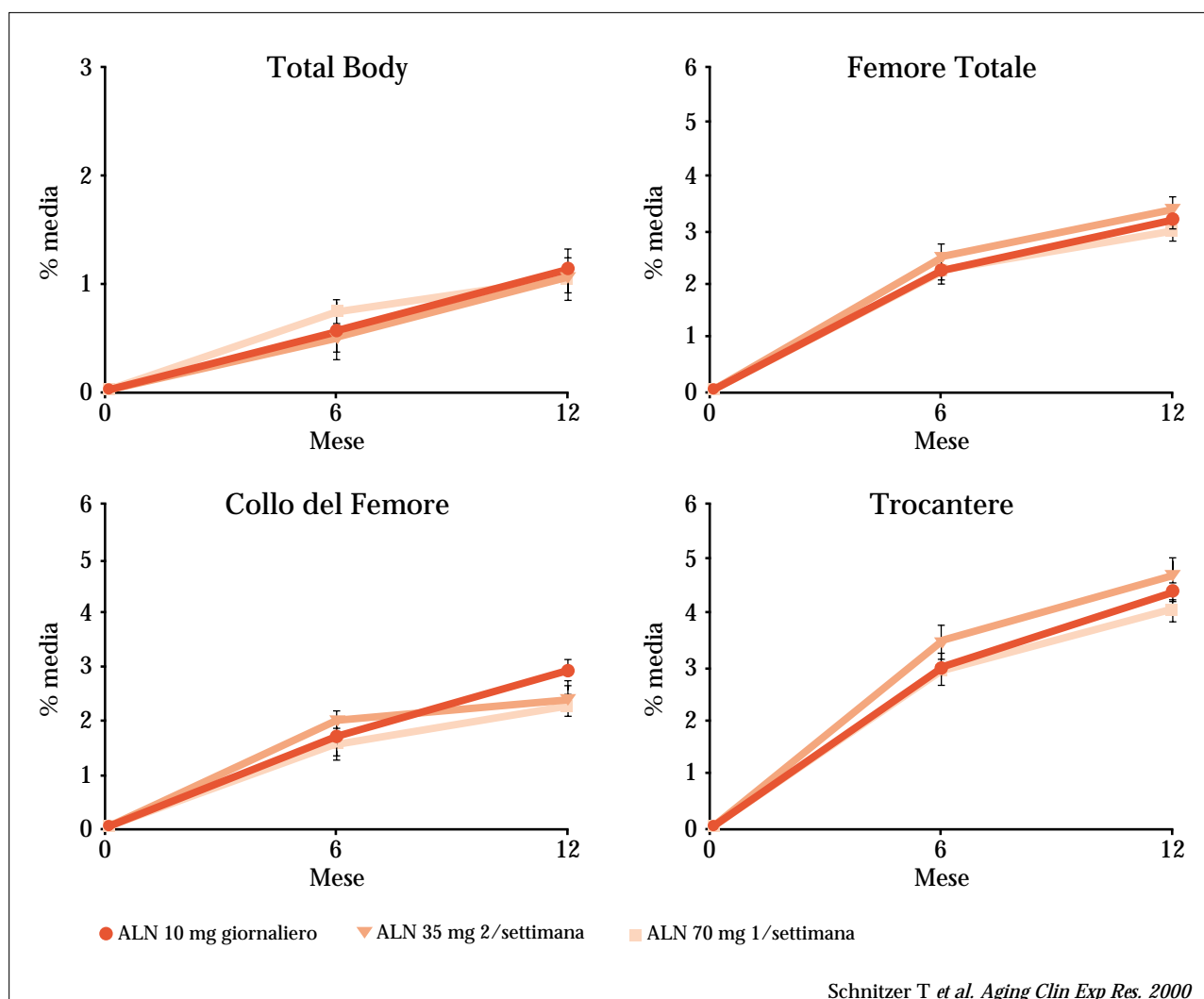
Schnitzer T *et al. Aging Clin Exp Res. 2000*

**Figura 7. Variazione (media  $\pm$  ES) della BMD a 12 mesi**



Schnitzer T *et al. Aging Clin Exp Res. 2000*

apparsi simili a quelli ottenuti nei precedenti studi clinici, nei quali era stata utilizzata la somministrazione giornaliera di 10 mg.<sup>(9-12)</sup> Anche il turnover osseo è risultato inibito già a 3 mesi dall'inizio del trattamento (Figura 9), si è mantenuto tale durante tutto il periodo dello studio ed è risultato percentualmente simile nei 3 gruppi di trattamento. La riduzione percentuale, rispetto al valore basale, è



**Figura 8. Variazione (media  $\pm$  ES) della BMD a 12 mesi**

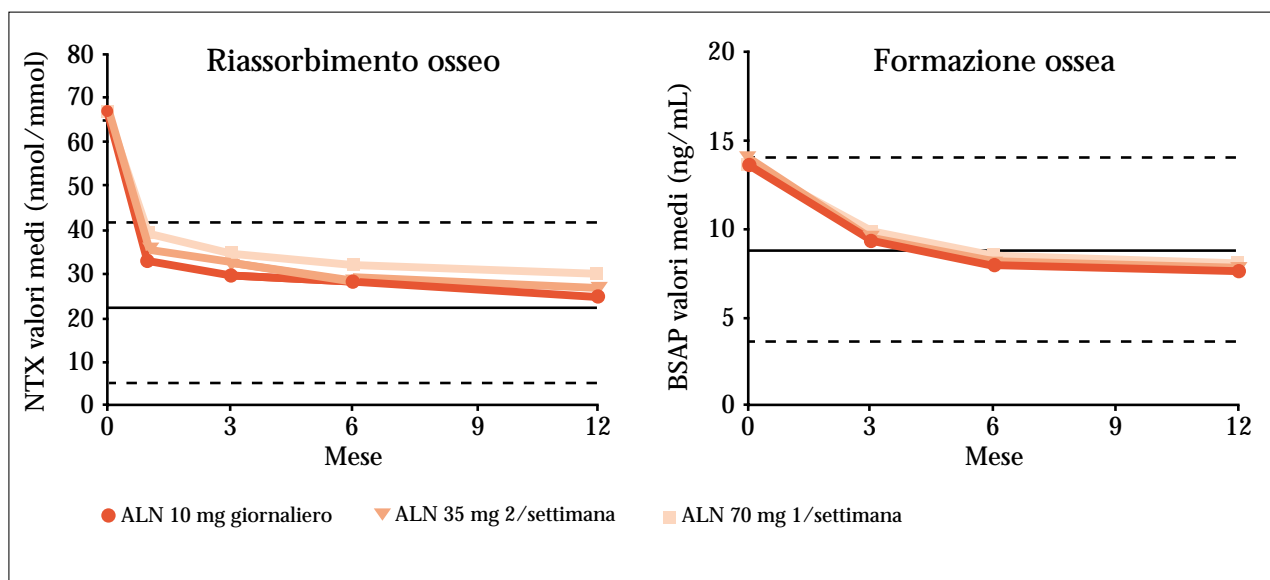
risultata per l'NTx di 63,6, 59,5 e 55,8, per la fosfatasi alcalina (BSAP) di 45,1, 43,5 e 41,2, rispettivamente, per i 10 mg giornalieri, i 35 mg bisettimanali e i 70 mg settimanali. I valori ottenuti con il trattamento sono risultati compresi nel range di riferimento ( $M \pm 2DS$ ) dei valori premenopausali e in linea col meccanismo d'azione di alendronato e dei farmaci antiassorbitivi più in generale. Tali farmaci, infatti, inibiscono il riassorbimento, ma per il fenomeno del *coupling* riassorbimento-neoformazione, che caratterizza il rimodellamento osseo, inibiscono, anche se in misura minore, la neoformazione: il risultato finale è comunque un incremento della BMD.

Per ciò che riguarda l'altro obiettivo dello studio, e cioè la tollerabilità, gli eventi avversi gastro-intestinali (*Tabella 8*) sono apparsi simili nei 3 gruppi di trattamento, ma un'analisi in dettaglio del tipo e gravità di tali eventi ha messo in evidenza, solo per il trattamento con 10 mg giornalieri, 1,4% di eventi gravi e 1,9% di segni di irritazione esofagea, gastrica e duodenale.

È importante a tal proposito sottolineare che il 50% delle persone faceva uso

concomitante di FANS e/o aspirina e che non sono emerse differenze tra i gruppi in rapporto all'uso di tali farmaci: i risultati sembrano comunque indicare un miglior profilo di sicurezza per la posologia di 70 mg settimanali (Figura 10).

Lo studio ha dimostrato dunque che la monosomministrazione settimanale di 70



**Figura 9. Variazioni di u-NTx e BSAP a 12 mesi e limiti di riferimento ( $M \pm 2DS$ ) dei valori premenopausali (linee orizzontali)**

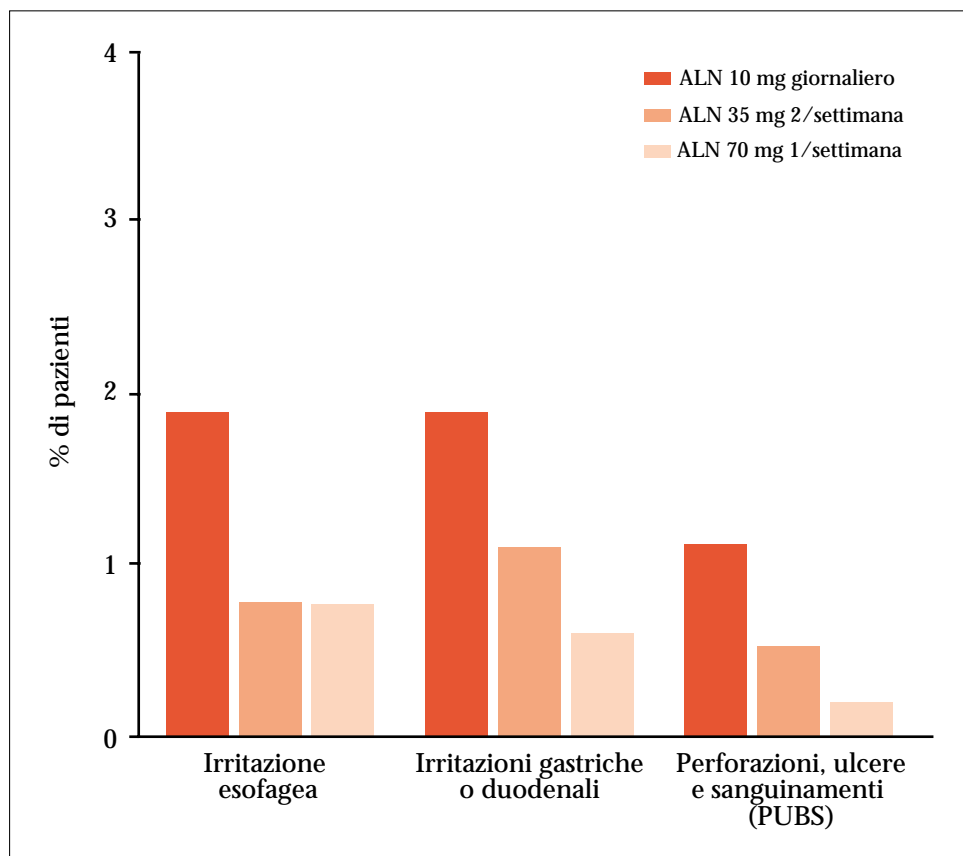
**Tabella 8. Eventi avversi del tratto gastrointestinale superiore (uGI AEs)**

Eventi avversi	Alendronato		
	10 mg die (N=370)	35 mg 2/sett. (N=369)	70 mg 1/sett. (N=519)
% pazienti con >1 e.a. a liv. GI	23.5	23.8	22.4
farmaco-correlati	12.4	13.6	10.4
gravi	1.4*	0	0
usciti per eventi avversi	3.5	2.2	3.3
% pazienti con:			
Irritazione esofagea	1.9	0.8	0.8
grave	0.3	0	0
risolta al termine terapia	0.5	0.5	0.4
Irritazione gastrica o duodenale	1.9	1.1	0.6
grave	0.5	0	0
risolta al termine terapia	1.4	0	0
Sanguinamenti gastrici o duodenali	1.1	0.5	0.2
gravi	0.3	0	0
risolti al termine terapia	0.5	0	0

\*  $p=0.01$  for ALN 10 mg/die confrontato con 70 mg settimanale

Schnitzer T et al. *Aging Clin Exp Res.* 2000

**Figura 10.**  
Effetti collaterali  
a confronto



mg di alendronato risulta sovrapponibile, in termini d'efficacia (incremento della BMD, inibizione del turnover osseo), a quella giornaliera con 10 mg a fronte di un miglior profilo di tollerabilità.

La disponibilità di questa nuova modalità di somministrazione ha tutti i requisiti per un'assunzione più comoda del farmaco, favorendo così la compliance da parte del paziente e, probabilmente, anche una maggior prescrivibilità da parte del medico.

### Bibliografia

1. Ross PD. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1399-1411
2. Cooper C. *Am J Med.* 1997; 103 (Suppl 2A): 12S-19S
3. Schurch MA *et al. J Bone Miner Res.* 1996; 11: 1935-1942
4. Rossini M *et al. Farmacoconomia.* 1999; 1: 5-11
5. Jones G *et al. Osteoporosis Int.* 1994; 4: 277-282
6. Huang C *et al. Arch Intern Med.* 1996; 156: 2469-2475
7. Greendale GA *et al. J Am Geriatr Soc.* 1995; 43: 955-961
8. Taylor JC *et al. Osteoporosis Int.* 2001; 12: 844-848
9. Black DM *et al. Lancet.* 1996; 348: 1535-41
10. Cummings SR *et al. JAMA.* 1998; 280: 2077-82
11. Liberman UA *et al. N Engl J Med.* 1995; 333: 1437-43
12. Pols HAP *et al. Osteoporosis Int.* 1999; 9: 461-8
13. Orwoll E *et al. N Engl J Med.* 2000; 343: 604-610
14. Adachi JD *et al. Arthritis Rheum.* 2001; 44: 202-211

15. Siris E *et al.* *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 961-967
16. Reid IR *et al.* *Am J Med.* 1996; 101: 341-348
17. Bone HG *et al.* *Clinical Therapeutics.* 2000; 22 (1): 15-28
18. Schnitzer T *et al.* *Aging Clin Exp Res.* 2000; 12 (1)
19. Kanis JA. Textbook of Osteoporosis. *Oxford: Blackwell Science Ltd;* 1996: 1-28; 308-367
20. Meunier PJ. *Osteoporosis News.* 2001; 1: 1-5
21. Wasnich RD *et al.* *Endocrinol Metab.* 2000; 85: 231-236
22. Lin JH *et al.* *Int J Clin Pract Suppl.* 1999; Suppl 100: 18-26
23. Porras AG *et al.* *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36: 315-328
24. Seedor JG *et al.* *J Bone Miner Res.* 1991; 6: 339-346
25. Balena R *et al.* *J Clin Invest.* 1993; 3 (Suppl 3): 2577-2586
26. Bauer DC *et al.* *Arch Intern Med.* 2000; 160: 517-525
27. Lanza F *et al.* *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 3112-3117
28. Halasy-Nagy JM *et al.* *J Bone Miner Res.* 1999; 14 (Suppl 1): S406
29. Karam SM. *Front Biosci.* 1999; 4: D286-D298
30. Peter CP *et al.* *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 1009-1015

# ABSTRACT

## SEZIONE A

Questa sezione riporta abstract di articoli recentemente pubblicati, selezionati dal capo-redattore e completati da un commento editoriale.

### ***Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study***

*Ringe JD, Faber H, Dorst A*

*Medizinische Klinik 4, Klinikum Leverkusen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitat zu Koln, 51375 Leverkusen, Germany*

J CLIN ENDOCRINOL METAB 2001; 86(11):5252-5

Men with osteoporosis have been neglected in the past, and only a few therapeutic trials have been performed in men. The bisphosphonate, alendronate, has been widely used for the treatment of postmenopausal osteoporosis. This prospective, open label, active controlled, randomized clinical study compared the effects of oral alendronate (10 mg daily) and alfacalcidol (1 microg daily) on bone mineral density (BMD), safety, and tolerability in 134 males with primary established osteoporosis. All men received supplemental calcium (500 mg daily). After 2 yr, alfacalcidol-treated patients showed a mean 2.8% increase in lumbar spine BMD ( $P < 0.01$ ) compared with a mean increase of 10.1% in men receiving alendronate ( $P < 0.001$ ). The corresponding changes in femoral neck BMD were +2.2% and +5.2% for the alfacalcidol and alendronate groups, respectively ( $P = 0.009$ ). The incidence rates of patients with new vertebral fractures were 18.2% and 7.4% for the alfacalcidol and alendronate groups, respectively ( $P = 0.071$ ). Both therapies were well tolerated. Thus, alendronate produced favorable effects on BMD consistent with the results from another study in male osteoporosis. The average increase rates were higher than with alfacalcidol. Alendronate may be superior to alfacalcidol in the treatment of men with established primary osteoporosis.

## COMMENTO EDITORIALE

Il lavoro di Ringe et al. sulla terapia dell'osteoporosi maschile conferma un effetto del trattamento sorprendentemente superiore a quello osservato nelle donne dopo la menopausa con la stessa dose di farmaco. Dalla meta-analisi dei risultati di questo studio e di quello più ampio di Orwell et al (N Engl J Med 2000), emerge un significativo effetto protettivo di alendronato per il rischio di fratture vertebrali e non-vertebrali nei maschi. Viene ancora una volta confermata la scarsa attività terapeutica dei metaboliti della vitamina D.

***Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study***

*Venesmaa PK, Kroger HP, Miettinen HJ et al.*

*Department of Surgery, Kuopio University Hospital, Finland*

*J Bone Miner Res 2001;16(11):2126-31*

Periprosthetic bone loss, especially in the proximal part of the femur, is common after cemented and uncemented total hip arthroplasty (THA). Bone loss can be progressive and, in the extreme, may threaten survival of the prosthesis. To study whether alendronate therapy can reduce bone loss adjacent to prostheses, 13 uncemented primary THA patients were randomized to the study. They received 10 mg alendronate + 500 mg calcium (n = 8) or 500 mg calcium only (n = 5) daily for 6 months follow-up after THA. Periprosthetic bone mineral density (BMD) was measured with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). Decreases in periprosthetic BMD in the alendronate-treated group were lower compared with the changes in the calcium-only group in the same regions of interest at the same follow-up time. In the proximal femur, the mean BMD decrease was 17.1% in the calcium-only group, whereas in the alendronate-treated group the decrease was only 0.9% (p = 0.019). The mean periprosthetic BMD change was also significantly different in the total periprosthetic area between the study groups at the end of the follow-up (calcium-only group -9.9% vs. alendronate-treated group -2.6%; p = 0.019). Alendronate therapy led to a significant reduction in periprosthetic bone loss after primary uncemented THA compared with the changes found in patients without therapy. This kind of bone response may improve the support of the prosthesis and may result in better survival of the prosthesis. However, in this study the follow-up time was too short and the study population was too small to make any long-term conclusions as to the prognosis for THA patients treated with alendronate.

COMMENTO EDITORIALE

Lo studio di Venesmaa et al. rappresenta un'ulteriore conferma dell'abilità della terapia con bisfosfonati a prevenire la demineralizzazione periproteesica soprattutto a livello del calcar. Per la prima volta questo effetto viene documentato utilizzando bisfosfonati orali (alendronato). I dati a disposizione consentono di raccomandare già da ora una prevenzione farmacologica in soggetti a elevato rischio di loosening.

SEZIONE B

Questa sezione riporta una serie di abstract selezionati dal capo-redattore, senza commento editoriale.

**Inhibition of particulate debris-induced osteolysis by alendronate in a rat model**

*Thadani PJ, Waxman B, Sladek et al. Department of Orthopedic Surgery, University of Illinois at Chicago, Cook County Hospital, USA*  
 ORTHOPEDICS 2002; 25(1):59-63

A rat model was used to study the efficacy of alendronate therapy in inhibition of particle-induced periprosthetic osteolysis. A prosthesis was simulated by inserting a cylindrical polymethylmethacrylate plug into the distal femur of 24 rats allowing the plug to communicate with the joint space. Intra-articular injections of irregularly-shaped ultra-high molecular weight polyethylene particles of 20-200 µm in diameter were administered at 2-week intervals. The rats were randomized into two groups (n=12 each). Group A rats received twice weekly subcutaneous injections of alendronate sodium while group B rats received injections of saline vehicle only. At 10 weeks all rats were sacrificed. The distal femurs were harvested and axial sections were prepared for histologic analysis. Each section was graded on a scale of 1-4, quantifying the degree of osteolysis surrounding the polymethylmethacrylate plug. Microscopic examination showed a significant ( $P < .0001$ ) difference in the amount of periprosthetic bone. Femurs from group A treated with alendronate

demonstrated mostly normal or near-normal periprosthetic trabeculations, whereas femurs from group B treated with saline showed extensive bone resorption. There was no qualitative difference in the inflammatory cellular response between the groups. This study established the ability of alendronate to inhibit the osteoclastic-mediated osteolysis around joint implants.

**Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate:**

**29 cases**  
*Kubalek I, Fain O, Paries J et al. Service de Médecine Interne, Hôpital Jean Verdier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Nord, UPRES Recherche Clinique et Thérapeutique, Avenue du 14 Juillet, 93140 Bondy, France*  
 RHEUMATOLOGY 2001; 40(12):1394-7

**Objective:** To evaluate the efficacy of treatment with pamidronate in reflex sympathetic dystrophy (RSD) refractory to previous treatment. **Methods:** We studied the response (disappearance of pain and functional improvement) to pamidronate (60 mg/day for 3 days) in 29 patients with RSD refractory to previous treatment for at least 14 days. **Results:** On day 45, complete pain disappearance was observed in 86.2% of patients and functional improvement in 70%. The mean delay until the pain disappeared was  $20 \pm 14$  days and the delay until functional improvement was observed was  $29 \pm 18$  days. The mean delay of functional improvement was shorter in patients with post-traumatic RSD. Multivariate analysis did not reveal any factor predictive of response to treatment. Six (20.7%) patients suffered from side-effects (fever,

diarrhoea).

**Conclusion:** Pamidronate appeared to be effective in the treatment of refractory RSD; however, these results need to be confirmed by a controlled placebo study.

**Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients**

*Giannini S, Dangel A, Carraro G et al. J BONE MINER RES 2001; 16(11):2111-7*

Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padova, Italy.

The aim of this study was to investigate the effects of alendronate, calcitriol, and calcium in bone loss after kidney transplantation. We enrolled 40 patients (27 men and 13 women, aged  $44.2 \pm 11.6$  years) who had received renal allograft at least 6 months before (time since transplant,  $61.2 \pm 44.6$  months). At baseline, parathyroid hormone (PTH) was elevated in 53% of the patients and the Z scores for bone alkaline phosphatase (b-ALP) and urinary type I collagen cross-linked N-telopeptide (u-NTX) were higher than expected ( $p < 0.001$ ). T scores for the lumbar spine ( $-2.4 \pm 1.0$ ), total femur ( $-2.0 \pm 0.7$ ), and femoral neck ( $-2.2 \pm 0.6$ ) were reduced ( $p < 0.001$ ). After the first observation, patients were advised to adhere to a diet containing 980 mg of calcium daily and their clinical, biochemical, and densitometric parameters were reassessed 1 year later. During this period, bone density decreased at the spine ( $-2.6 \pm 5.7\%$ ;  $p < 0.01$ ), total femur ( $-1.4 \pm 4.2\%$ ;  $p < 0.05$ ), and femoral neck ( $-2.0 \pm 3.0\%$ ;  $p < 0.001$ ). Then, the patients were randomized into two groups: (1) group A-10 mg/day of alendronate, 0.50 µg/day of calcitriol, and 500 mg/day of

calcium carbonate; and (2) group B-0.50 microg/day of calcitriol and 500 mg/day of calcium carbonate. A further metabolic and densitometric reevaluation was performed after the 12-month treatment period. At the randomization time, group A and group B patients did not differ as to the main demographic and clinical variables. After treatment, bone turnover markers showed a nonsignificant fall in group B patients, while both b-ALP and u-NTX decreased significantly in alendronate-treated patients. Bone density of the spine ( $+5.0\pm 4.4\%$ ), femoral neck ( $+4.5\pm 4.9\%$ ), and total femur ( $+3.9\pm 2.8\%$ ) increased significantly only in the alendronate-treated patients. However, no trend toward further bone loss was noticed in calcitriol and calcium only treated subjects. No drug-related major adverse effect was recorded in the two groups. We conclude that renal transplanted patients continue to lose bone even in the long-term after the graft. Alendronate normalizes bone turnover and increases bone density. The association of calcitriol to this therapy seems to be advantageous for better controlling the complex abnormalities of skeletal metabolism encountered in these subjects.

**Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial**

Jude EB, Selby PL, Burgess J et al.  
 Department of Medicine and Diabetic Foot Clinic, Manchester Royal Infirmary, Oxford Road, Manchester, UK.  
 DIABETOLOGIA 2001; 44(11):2032-7

**Aims/Hypothesis:** The management of Charcot neuroarthropathy, a severe disabling condition in diabetic

patients with peripheral neuropathy, is currently inadequate with no specific pharmacological treatment available. We undertook a double-blind randomised controlled trial to study the effect of pamidronate, a bisphosphonate, in the management of acute diabetic Charcot neuroarthropathy.

**Methods:** Altogether 39 diabetic patients with active Charcot neuroarthropathy from four centres in England were randomised in a double-blind placebo-controlled trial. Patients received a single infusion of 90 mg of pamidronate or placebo (saline). Foot temperatures, symptoms and markers of bone turnover (bone specific alkaline phosphatase and deoxypyridinoline crosslinks) were measured over the 12 months, in 10 visits. All patients also had standard treatment of the Charcot foot.

**Results:** Mean age of the study group (59 % Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus) was  $56.3\pm 10.2$  years. The mean temperature difference between active and control groups was  $3.6\pm 1.7$  degrees C and  $3.3\pm 1.4$  degrees C, respectively. There was a fall in temperature of the affected foot in both groups after 2 weeks with a further reduction in temperature in the active group at 4 weeks (active and placebo vs baseline;  $p = 0.001$ ;  $p = 0.01$ , respectively), but no difference was seen between groups. An improvement in symptoms was seen in the active group compared with the placebo group ( $p < 0.001$ ). Reduction in bone turnover (means $\pm$ SEM) was greater in the active than in the control group. Urinary deoxypyridinoline in the pamidronate treated group fell to  $4.4\pm 0.4$  nmol/mmol creatinine at 4 weeks compared with  $7.1\pm 1.0$  in the placebo group ( $p = 0.01$ ) and

bone-specific alkaline phosphatase fell to  $14.1\pm 1.2$  u/l compared with  $18.6\pm 1.6$  u/l after 4 weeks, respectively ( $p = 0.03$ ).

**Conclusions/interpretation:** The bisphosphonate, pamidronate, given as a single dose leads to a reduction in bone turnover, symptoms and disease activity in diabetic patients with active Charcot neuroarthropathy.

**Clinical and biochemical response to single infusion of clodronate in active rheumatoid arthritis-a double blind placebo controlled study**

Valleala H, Laitinen K, Pylkkanen L et al.  
 Department of Medicine, Helsinki University Central Hospital, Finland.  
 INFLAMM RES 2001; 50(12):598-601

**Objective:** To investigate the efficacy and tolerability of intravenous clodronate in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Treatment and methods:** Twenty-six patients with active RA were randomly allocated to receive either a single iv. infusion of placebo or 600 mg clodronate. Efficacy and safety were assessed weekly during the following three weeks by clinical and laboratory evaluations.

**Results:** Serum osteocalcin and carboxyterminal propeptide of type I procollagen (markers of bone metabolism) were significantly decreased in the clodronate group at the end of the study, whereas the indices of disease activity including number of swollen joints, number of tender joints, patient's and doctor's estimation of condition (visual analogue scale), erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein level were not affected by clodronate treatment. No serious adverse effects were observed.

**Conclusions:** A single infusion of

clodronate in patients with RA was safe and caused a decline in the markers of bone metabolism, but this short-term treatment did not suppress disease activity. Results from recent clinical and preclinical studies, however, suggest that the anti-inflammatory efficacy of clodronate requires liposome encapsulation.

**Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta.**

*Lee YS, Low SL, Lim LA et al. Department of Paediatrics, National University of Singapore, National University Hospital, Singapore. EUR J PEDIATR 2001; 160(11):641-4*

A prospective open study was performed to determine the efficacy and safety of pamidronate in improving bone mineralisation and reducing fracture incidence in osteogenesis imperfecta (OI). Intravenous pamidronate was administered at 1.5 mg/kg bi-monthly to six children with OI, over 12-23 months. The number of fractures decreased from median of 3 (range 1-12) to 0 fractures/year (range 0-4) ( $P < 0.05$ ). After 12 months of treatment, there was

significant improvement in areal bone mineral density (BMD) z-scores of the lumbar spine from median of -2.40 (range -3.20 to -1.67) to -1.90 (range -2.38 to -0.91) ( $P < 0.05$ ) and in the volumetric BMD which increased from median of 0.095 to 0.146 g/cm<sup>3</sup> ( $P < 0.05$ ). Urine N-telopeptide levels (bone resorption marker) decreased from a median of 461.5 bone collagen equivalent/creatinine (BCE/Cr) (range 129-721 BCE/Cr) to 223.5 BCE/Cr (range 107-312 BCE/Cr) ( $P < 0.05$ ) and serum alkaline phosphatase (ALP) (bone formation marker) from a median of 230.0 U/l (range 148-305 U/l) to 133.5 U/l (range 79-233 U/l) ( $P < 0.05$ ), reflecting reduced bone turnover. This may represent a net reduction in bone resorption and provides a biochemical explanation for the increase in bone mineralisation. Height standard deviation scores were not affected and there were no significant adverse effects. **Conclusion:** 1 year cyclical pamidronate is effective and safe in improving bone mineralisation and reducing fracture incidence in osteogenesis imperfecta.

**Alendronate for the prevention**

**of bone loss in patients on inhaled steroid therapy**

*Lau EM, Woo J, Chan YH et al. Department of Community and Family Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong. BONE 2001; 29(6):506-10*

One hundred women on inhaled steroid therapy (dose range from 800 to <1600 microg per day) were randomized to receive 10 mg of oral alendronate or placebo (with 500 mg of calcium in the form of daily calcium carbonate). Bone mineral density (BMD) was measured at baseline, 6 months, and 12 months. The percentage changes in BMD were -0.80% in the placebo group and 2.99% in the alendronate group at the spine ( $p < 0.001$  by analysis of covariance [ANCOVA]), and were -0.51% in the placebo group and 0.97% in the alendronate group at the femoral neck ( $p < 0.05$  by ANCOVA). Five patients in the alendronate-treated group, and a similar number of patients in the placebo group, complained of mild gastric discomfort. We conclude that women on inhaled steroid therapy were at risk of accelerated bone loss, which could be prevented by a daily dose of 10 mg of alendronate.

# AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA

Numero 1 - Aprile 2002

Questo aggiornamento della letteratura elenca i lavori riguardanti i bisfosfonati pubblicati negli ultimi mesi sulle più importanti riviste scientifiche internazionali.

I lavori sono numerati in ordine progressivo.

- 1 **Bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical studies of etidronate and alendronate**  
*Harris ST*  
OSTEOPOROS INT 2001; 12 SUPPL 3: S11-6
- 2 **Antiresorptive Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Comparison of Study Designs and Outcomes in Large Clinical Trials with Fracture as an Endpoint**  
*Marcus R, Wong M, Heath H 3rd et al.*  
ENDOCR REV 2002; 23 (1): 16-37
- 3 **Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of intermittent versus continuous alendronate administration in rats**  
*Stepensky D, Golomb G, Hoffman A*  
J PHARM SCI 2002; 91 (2): 508-16
- 4 **Therapies to improve bone mineral density and reduce the risk of fracture: clinical trial results**  
*Watts NB*  
J REPROD MED 2002; 47 (1 SUPPL): 82-92
- 5 **Tolerability of risedronate in postmenopausal women intolerant of alendronate.**  
*Adachi JD, Adami S, Miller PD et al.*  
AGING (MILANO) 2001; 13 (5): 347-54
- 6 **Bone histomorphometric and biochemical marker results of a 2-year placebo-controlled trial of raloxifene in postmenopausal women**  
*Ott SM, Oleksik A, Lu Y et al.*  
J BONE MINER RES 2002; 17 (2): 341-8
- 7 **Anabolic agents for treating postmenopausal osteoporosis**  
*Meunier PJ*  
JOINT BONE SPINE 2001; 68 (6): 576-81
- 8 **The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study**  
*Lanza F, Sahba B, Schwartz H et al.*  
AM J GASTROENTEROL 2002; 97 (1): 58-64
- 9 **A new monoclonal antibody ELISA for detection and characterization of C-telopeptide fragments of type I collagen in urine**  
*Srivastava AK, MacFarlane G, Srivastava VP et al.*  
CALCIF TISSUE INT 2001; 69 (6): 327-36
- 10 **Identification of a bisphosphonate that inhibits isopentenyl diphosphate isomerase and farnesyl diphosphate synthase**  
*Thompson K, Dunford JE, Ebetino FH et al.*  
BIOCHEM BIOPHYS RES COMMUN 2002; 290 (2): 869-73
- 11 **Alendronate increases bone density in chronic spinal cord injury: a case report**  
*Sniger W, Garshick E*  
ARCH PHYS MED REHABIL 2002; 83 (1): 139-40
- 12 **Do different aminobisphosphonates have similar preventive effect on experimental thyroid hormone-induced osteopenia in rats?**  
*Zeni S, Gomez-Acotto C, Mautalen C*  
CALCIF TISSUE INT 2001; 69 (5): 305-10

- 13 Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage**  
*Li J, Mashiba T, Burr DB*  
CALCIF TISSUE INT 2001; 69 (5): 281-6
- 14 The role of serial bone mineral density testing for osteoporosis**  
*Crandall C*  
J WOMENS HEALTH GEND BASED MED 2001;10 (9): 887-95
- 15 Sintered dicalcium pyrophosphate increases bone mass in ovariectomized rats**  
*Sun JS, Huang YC, Tsuang YH et al.*  
J BIOMED MATER RES 2002; 59 (2): 246-53
- 16 Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate**  
*Vasikaran SD*  
ANN CLIN BIOCHEM 2001; 38 (PT 6): 608-23
- 17 Treatment of osteoporosis in men with fluoride alone or in combination with bisphosphonates**  
*Ringe JD, Rovati LC*  
CALCIF TISSUE INT 2001; 69 (4): 252-5
- 18 Therapy of male osteoporosis with parathyroid hormone**  
*Bilezikian JP, Kurland ES*  
CALCIF TISSUE INT 2001; 69 (4): 248-51
- 19 Alendronate for the treatment of osteoporosis in men**  
*Adami S, Prizzi R, Colapietro F*  
CALCIF TISSUE INT 2001; 69 (4): 239-41
- 20 Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis**  
*Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA*  
BONE 2001; 29 (6): 553-9
- 21 A theoretical analysis of the contributions of remodeling space, mineralisation, and bone balance to changes in bone mineral density during alendronate treatment**  
*Hernandez CJ, Beaupre GS, Marcus R et al.*  
BONE 2001; 29 (6): 511-6
- 22 Intermittent dosing of alendronate**  
*Tsun EC, Heck AM*  
ANN PHARMACOTHER 2001; 35 (11): 1471-5
- 23 Role of alendronate and risedronate in preventing and treating osteoporosis**  
*Peters ML, Leonard M, Licata AA*  
CLEVE CLIN J MED 2001; 68 (11): 945-51
- 24 Comparative efficacy and safety study of etidronate and alendronate in postmenopausal osteoporosis. Effect of adding hormone replacement therapy**  
*Cortet B, Bera-Louville A, Gauthier P et al.*  
JOINT BONE SPINE 2001; 68 (5): 410-5
- 25 Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study**  
*Ringe JD, Faber H, Dorst A*  
J CLIN ENDOCRINOL METAB 2001; 86 (11): 5252-5
- 26 Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis**  
*Dursun N, Dursun E, Yalcin S*  
INT J CLIN PRACT 2001; 55 (8): 505-9
- 27 Prevention of bone loss and fracture after lung transplantation: a pilot study**  
*Cahill BC, O'Rourke MK, Parker S et al.*  
TRANSPLANTATION 2001; 72 (7): 1251-5
- 28 Nitrogen-containing bisphosphonates induce apoptosis of Caco-2 cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway: a model of bisphosphonate-induced gastrointestinal toxicity.**  
*Suri S, Monkkonen J, Taskinen M et al.*  
BONE 2001 OCT; 29(4): 336-43
- 29 Bisphosphonates for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis**  
*Miller PD*  
OSTEOPOROS INT 2001; 12 SUPPL 3: S3-10
- 30 Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status**  
*Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A et al.*  
J CLIN ONCOL 2002; 20 (3): 850-6
- 31 Osteoporosis: a review**  
*Iqbal MM, Sobhan T*  
MO MED 2002; 99 (1): 19-24
- 32 Novel mycophenolic adenine bis(phosphonate) analogues as potential differentiation agents against human leukemia**  
*Pankiewicz KW, Lesiak-Watanabe KB, Watanabe KA et al.*  
J MED CHEM 2002; 45 (3): 703-12
- 33 Preventing and treating osteoporosis: strategies at the millennium**  
*Sherman S*  
ANN N Y ACAD SCI 2001; 949: 188-97

- 34 Effects of long-term administration of clodronate on growing rat bone.**  
*Koivukangas A, Tuukkanen J, Hannuniemi R et al.*  
CALCIF TISSUE INT 2001; 69 (6): 350-5
- 35 Recovery of proximal tibia bone mineral density and strength, but not cancellous bone architecture, after long-term bisphosphonate or selective estrogen receptor modulator therapy in aged rats**  
*Bourrin S, Ammann P, Bonjour JP et al.*  
BONE 2002; 30 (1): 195-200
- 36 Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogencontaining bisphosphonates on osteoclast precursors**  
*Van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE*  
BONE 2002 JAN;30(1):64-70
- 37 Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice**  
*Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV*  
ANN RHEUM DIS 2002;61 (1): 32-6
- 38 Intravenous pamidronate delivery to a case with multiple bone metastasis of breast cancer**  
*Yokoyama H, Nakatsuka K, Shoji T et al.*  
NIPPON RONEN IGAKKAI ZASSHI 2001; 38 (6): 812-5
- 39 Osteolysis: basic science**  
*Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck Met et al.*  
CLIN ORTHOP 2001; (393): 71-7
- 40 The cellular uptake and metabolism of clodronate in RAW 264 macrophages**  
*Monkkonen H, Rogers MJ, Makkonen N et al.*  
PHARM RES 2001; 18 (11): 1550-5
- 41 Intravenously administered pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone**  
*Tucci JR, Bontha S*  
ENDOCR PRACT 2001 NOV-DEC; 7(6): 423-9
- 42 Intravenously administered pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone**  
*Tucci JR, Bontha S*  
ENDOCR PRACT 2001; 7 (6): 423-9
- 43 Sintered dicalcium pyrophosphate increases bone mass in ovariectomized rats**  
*Sun JS, Huang YC, Tsuang YH et al.*  
J BIOMED MATER RES 2002; 59 (2): 246-53
- 44 In vivo near-infrared fluorescence imaging of osteoblastic activity**  
*Zaheer A, Lenkinski RE, Mahmood A et al.*  
NAT BIOTECHNOL 2001; 19 (12): 1148-54
- 45 Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy**  
*Reid DM, Adami S, Devogelaer JP et al.*  
CALCIF TISSUE INT 2001; 69 (4): 242-7
- 46 Secondary causes of osteoporosis in men**  
*Compston J*  
CALCIF TISSUE INT 2001; 69 (4): 193-5
- 47 Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment**  
*Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I et al.*  
EUR J CANCER 2001; 37 (18): 2373-8
- 48 Paget's disease of the spine and its management**  
*Hadjipavlou AG, Gaitanis LN, Katonis PG et al.*  
EUR SPINE J 2001; 10 (5): 370-84
- 49 Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action?**  
*Eastell R, Reid DM, Compston J et al.*  
QJM 2001; 94 (11): 575-97
- 50 Extracellular signal-regulated kinases and calcium channels are involved in the proliferative effect of bisphosphonates on osteoblastic cells in vitro**  
*Mathov I, Plotkin LI, Sgarlata CL et al.*  
J BONE MINER RES 2001; 16 (11): 2050-6
- 51 Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates**  
*Berruti A, Dogliotti L, Tucci M et al.*  
J UROL 2001; 166 (6): 2023-31
- 52 The amino bisphosphonate ibandronate prevents vitamin D toxicity and inhibits vitamin D-induced calcification of arteries, cartilage, lungs and kidneys in rats**  
*Price PA, Buckley JR, Williamson MK*  
J NUTR 2001; 131 (11): 2910-5
- 53 Hypercalcaemia of melanoma: incidence, pathogenesis and therapy with bisphosphonates**  
*des Grottes JM, Dumon JC, Body JJ*  
MELANOMA RES 2001; 11 (5): 477-82

- 54 The role of bisphosphonates as adjuvant therapy for breast cancer**  
*Gralow JR*  
 CURR ONCOL REP 2001; 3 (6): 506-15
- 55 Pamidronate-induced remission of pain associated with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in chemoendocrine therapy-refractory inoperable metastatic breast carcinoma**  
*Suzuma T, Sakurai T, Yoshimura G et al.*  
 ANTICANCER DRUGS 2001; 12 (9): 731-4
- 56 The use of a whole body index with bone scintigraphy to monitor the response to therapy in Paget's disease**  
*Griffith K, Pearson D, Parker C et al.*  
 NUCL MED COMMUN 2001; 22 (10): 1069-75
- 57 Osteoporosis**  
*Cimaz R, Biggioggero M*  
 CURR RHEUMATOL REP 2001; 3 (5): 365-70
- 58 Bisphosphonate derivatized polyurethanes resist calcification**  
*Alferiev I, Vyavahare N, Song C et al.*  
 BIOMATERIALS 2001; 22 (19): 2683-93
- 59 Does postmenopausal hormone replacement therapy affect cardiac autonomic regulation in osteoporotic women?**  
*Niskanen L, Laitinen T, Tuppurainen M et al.*  
 MENOPAUSE 2002; 9 (1): 52-7
- 60 Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease**  
*Jagdev SP, Purohit P, Heatley S et al.*  
 ANN ONCOL 2001; 12 (10): 1433-8
- 61 Intramuscular injection of disodium-clodronate in patients with rheumatoid arthritis. A two-month open study**  
*Rovetta G, Monteforte P, Molfetta L*  
 MINERVA MED 2001; 92 (6): 417-9
- 62 Novel therapeutic approaches to cancer patients with bone metastasis**  
*Maisano R, Pergolizzi S, Cascinu S*  
 CRIT REV ONCOL HEMATOL 2001; 40 (3): 239-50
- 63 Cyclical etidronate for treatment of osteopenia in patients with cirrhosis of the liver**  
*Shiomi S, Nishiguchi S, Kurooka H et al.*  
 HEPATOL RES 2002; 22 (2): 102-106
- 64 Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix gamma - carboxyglutamic acid protein in the serum of etidronate-treated rats**  
*Price PA, Thomas GR, Pardini AW et al.*  
 J BIOL CHEM 2002; 277 (6): 3926-34
- 65 Low-dose oral etidronate therapy for immobilization hypercalcaemia associated with Guillain-Barré syndrome**  
*Go T*  
 ACTA PAEDIATR 2001; 90 (10): 1202-4
- 66 Maintenance of cancellous bone in ovariectomized, human parathyroid hormone [hPTH(1-84)]-treated rats by estrogen, risedronate, or reduced hPTH**  
*Iwaniec UT, Samnegard E, Cullen DM et al.*  
 BONE 2001; 29 (4): 352-60
- 67 Painful multifocal arthritis: therapy with rhenium 186 hydroxyethylidenediphosphonate ((186)Re HEDP) after failed treatment with medication-initial results of a prospective study**  
*Palmedo H, Rockstroh JK, Bangard M et al.*  
 RADIOLOGY 2001; 221(1): 256-60
- 68 Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity**  
*Yaccoby S, Pearse RN, Johnson CL et al.*  
 BR J HAEMATOL 2002; 116 (2): 278-290
- 69 Disodium pamidronate**  
*Vega D, Fernandez D, Ellena JA*  
 ACTA CRYSTALLOGR C 2002; 58 (PT 2): M77-M80
- 70 Effect of pamidronate on distraction osteogenesis and fixator-related osteoporosis**  
*Little DG, Cornell MS, Hile MS et al.*  
 INJURY 2001; 32 SUPPL 4: 14-20
- 71 Treatment of refractory symphysis pubis with intravenous pamidronate**  
*Maksymowych WP, Aaron SL, Russell AS*  
 J RHEUMATOL 2001 DEC;28(12):2754-7
- 72 Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease**  
*Berenson JR*  
 AM J HEALTH SYST PHARM 2001; 58 SUPPL 3: S16-20
- 73 Pamidronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible**  
*Soubrier M, Dubost JJ, Ristori JM et al.*  
 ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL ORAL RADIOL ENDOD 2001; 92 (6): 637-40

- 74 A microcosting analysis of zoledronic acid and pamidronate therapy in patients with metastatic bone disease**  
*DesHarnais Castel L, Bajwa K, Markle JP et al.*  
 SUPPORT CARE CANCER 2001; 9 (7): 545-51
- 75 Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial**  
*Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al.*  
 JAMA 2002; 287 (7): 847-57
- 76 Raloxifene versus continuous combined estrogen/progestin therapy: densitometric and biochemical effects in healthy postmenopausal Taiwanese women**  
*Tsai KS, Yen ML, Pan HA et al.*  
 OSTEOPOROS INT 2001; 12 (12): 1020-5
- 77 Changes in biochemical markers of bone turnover in women treated with raloxifene: influence of regression to the mean**  
*Chapurlat RD, Blackwell T, Bauer DC et al.*  
 OSTEOPOROS INT 2001; 12 (12): 1006-14
- 78 Breast cancer risk reduction: Strategies for women at increased risk**  
*Chlebowski RT*  
 ANNU REV MED 2002; 53: 519-40
- 79 Selective estrogen receptor modulators (SERMS) and their roles in breast cancer prevention**  
*Park WC, Jordan VC*  
 TRENDS MOL MED 2002; 8 (2): 82-8
- 80 The past, present, and future of selective estrogen receptor modulation**  
*Jordan VC*  
 ANN N Y ACAD SCI 2001; 949: 72-9
- 81 Raloxifene: risks and benefits**  
*Barrett-Connor E*  
 ANN N Y ACAD SCI 2001; 949: 295-303
- 82 Benefit/risk assessment of SERM therapy: clinical trial versus clinical practice settings**  
*Costantino JP*  
 ANN N Y ACAD SCI 2001; 949: 280-5
- 83 Raloxifene: risks and benefits**  
*Barrett-Connor E*  
 ANN N Y ACAD SCI 2001; 949: 295-303
- 84 Benefit/risk assessment of SERM therapy: clinical trial versus clinical practice settings**  
*Costantino JP*  
 ANN N Y ACAD SCI 2001 DEC; 949: 280-5
- 85 What would be the properties of an ideal SERM?**  
*Anthony M, Williams JK, Dunn BK*  
 ANN N Y ACAD SCI 2001; 949: 261-78
- 86 Effect of selective estrogen receptor modulators on reproductive tissues other than endometrium**  
*Hendrix SL, McNeeley SG*  
 ANN N Y ACAD SCI 2001; 949: 243-50
- 87 Selective estrogen receptor modulator effects on serum lipoproteins and vascular function in postmenopausal women and in hypercholesterolemic men**  
*Blum A, Cannon RO 3rd*  
 ANN N Y ACAD SCI 2001; 949: 168-74
- 88 Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene**  
*Cummings SR, Duong T, Kenyon E et al.; The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial*  
 JAMA 2002; 287 (2): 216-20
- 89 Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy**  
*Sarkar S, Mitlak BH, Wong M et al.*  
 J BONE MINER RES 2002; 17 (1): 1-10
- 90 Differential effects of raloxifene and continuous combined hormone replacement therapy on biochemical markers of cardiovascular risk: results from the Euralox 1 study**  
*Nickelsen T, Creatsas G, Rechberger T et al.; Euralox 1 Study Group*  
 CLIMACTERIC 2001; 4 (4): 320-31
- 91 Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review**  
*Ang WC, Farrell E, Vollenhoven B*  
 CLIMACTERIC 2001; 4 (4): 284-92
- 92 Raloxifene**  
*Kellen JA*  
 CURR DRUG TARGETS 2001; 2 (4): 423-5

# INDICE PER AUTORE

Questo indice elenca in ordine alfabetico gli Autori dei lavori citati nella sezione Aggiornamento della letteratura.

Il numero a lato rimanda al lavoro di riferimento.

## AUTORI

A	Aaron SL	71	Cortet B	24	Harris ST	1		
	Adachi JD	5	Costa L	30	Heath H 3rd	2		
	Adami S	5, 19, 45	Costantino JP	82, 84	Heatley S	60		
	Alferiev I	58	Crandall C	14	Heck AM	22		
	Ammann P	35	Creatas G	90	Hendrix SL	86		
	Ang WC	91	Cullen DM	66	Hernandez CJ	21		
	Anthony M	85	Cummings SR	88	Hile MS	70		
	Archibeck M	39			Hoffman A	3		
B	Bajwa K	74	D	Demers LM	30	Huang YC	15, 43	
	Bangard M	67		des Grottes JM	53			
	Barrett-Connor E	75, 81, 83		DesHarnais Castel L	74	I	Iqbal MM	31
	Bauer DC	77		Devogelaer JP	45		Iwaniec UT	66
	Beaupre GS	21		Dogliotti L	51	J	Jacobs JJ	39
	Bera-Louville A	24		Dorst A	25		Jagdev SP	60
	Berenson JR	72		Dubost JJ	73		Johanson CL	68
	Berruti A	51		Dumon JC	53		Jordan VC	79, 80
	Biggioggero M	57		Dunford JE	10		Juliusson UI	37
	Bilezikian JP	18		Dunn BK	85	K	Katonis PG	48
	Blackwell T	77		Duong T	88		Kellen JA	92
	Blum A	87		Dursun E	26		Kenyon E	88
	Body JJ	53		Dursun N	26		Koivukangas A	34
	Bonjour JP	35					Kurland ES	18
	Bontha S	41, 42	E	Eastell R	49		Kurooka H	63
	Bourrin S	35		Ebetino FH	10	L	Laitinen T	59
	Buckley JR	52		Ellena JA	69		Lanza F	8
	Burr DB	13		Elomaa I	47		Lenkinski RE	44
C	Cahill BC	27					Leonard M	23
	Cannon RO 3rd	87	F	Faber H	25		Lesiak-Watanabe KB	32
	Cascinu S	62		Farrell E	91		Li J	13
	Chapurlat RD	77		Fernandez D	69		Licata AA	23
	Chlebowski RT	78					Little DG	70
	Cimaz R	57	G	Gaitanis LN	48		Lowik CW	36
	Colapietro F	19		Garshick E	11		Lu Y	6
	Compston J	46, 49		Gauthier P	24	M	MacFarlane G	9
	Cornell MS	70		Go T	65		Mahmood A	44
				Golomb G	3		Maisano R	62
				Gomez-Acotto C	12		Makkonen N	40
				Gouveia-Oliveira A	30		Maksymowych WP	71
				Grady D	75		Marcus R	2, 21
				Gralow JR	54		Markle JP	74
				Griffith K	56		Mashiba T	13
				Gudbjornsson B	37		Mathov I	50
				Gudjonsson FV	37		Mautalen C	12
			H	Hadjipavlou AG	48			
				Halasy-Nagy JM	20			
				Hannuniemi R	34			

INDICE PER AUTORE

McNeeley SG	86	R	Rechberger T	90	T	Taskinen M	28
Meunier PJ	7		Reid DM	45, 49		Thomas GR	64
Miller PD	5, 29		Reszka AA	20		Thompson K	10
Mitlak BH	89		Ringe JD	17, 25		Tsai KS	76
Molfetta L	61		Ristori JM	73		Tsuang YH	15, 43
Monkkonen H	40		Rockstroh JK	67		Tsun EC	22
Monkkonen J	28		Rodan GA	20		Tucci JR	41, 42
Monteforte P	61		Roebuck KA	39		Tucci M	51
			Rogers MJ	40		Tuppurainen M	59
N			Rovati LC	17		Tuukkanen J	34
Nakatsuka K	38		Rovetta G	61			
Nickelsen T	90		Russell AS	71	V	Van Beek ER	36
Nishiguchi S	63					Vasikaran SD	16
Niskanen L	59		S			Vega D	69
			Saarto T	47		Vehmanen L	47
O			Sahba B	8		Vollenhoven B	91
Oleksik A	6		Sakurai T	55		Vyavahare N	58
O'Rourke MK	27		Samnégard E	66			
Ott SM	6		Sarkar S	89			
			Sashegyi A	75	W	Watanabe KA	32
P			Schwartz H	8		Watts NB	4
Palmedo H	67		Sgarlata CL	50		Williams JK	85
Pan HA	76		Sherman S	33		Williamson MK	52
Pankiewicz KW	32		Shiomi S	63		Wong M	2
Papapoulos SE	36		Shoji T	38		Wong M	89
Pardini AW	64		Sniger W	11			
Park WC	79		Sobhan T	31	Y	Yaccoby S	68
Parker C	56		Song C	58		Yalcin S	26
Parker S	27		Soubrier M	73		Yen ML	76
Pearse RN	68		Srivastava AK	9		Yokoyama H	38
Pearson D	56		Srivastava VP	9		Yoshimura G	55
Pergolizzi S	62		Stepensky D	3			
Peters ML	23		Sun JS	15, 43	Z	Zaheer A	44
Plotkin LI	50		Suri S	28		Zeni S	12
Price PA	52, 64		Suzuma T	55			
Prizzi R	19						
Purohit P	60						

# CALENDARIO CONGRESSI

**23-26 aprile 2002** ..... **Edimburgo, Gran Bretagna**  
**19<sup>th</sup> ANNUAL GENERAL MEETING OF THE BRITISH SOCIETY OF RHEUMATOLOGY**

Segreteria scientifica: British Society for Rheumatology, 41 Eagle Street, London WC1R 4AR (Gran Bretagna)  
Tel. (171) 242.3313

**10-14 maggio 2002** ..... **Lisbona, Portogallo**  
**10<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON OSTEOPOROSIS**

Segreteria scientifica: IOF Secretariat, 71 Cours Albert Thomas, F-69003 Lyon, France  
Tel. +33 4 729 14177, Fax +33 4 723 69052  
Email: info@ioflyon.org

**15 maggio 2002** ..... **Ann Arbor (MI), USA**  
**RHEUMATOLOGY**

Segreteria organizzativa: Medicalconferences, The Silk Mill House, 196 Huddersfield Road, Meltham, W. Yorks HD7 3AP, United Kingdom  
Tel. +44 0 1484 854575, Fax +44 0 1484 859464  
Email: info@medicalconferences.com

**25-29 maggio 2002** ..... **Zagabria, Croazia**  
**29<sup>th</sup> EUROPEAN SYMPOSIUM ON CALCIFIED TISSUES**

Segreteria scientifica: European Calcified Tissues Society, P.O. Box 4, Dursley, GL 11 6YL, UK - Tel. e Fax +44 1454 610255  
Email: admin@ectsoc.org

**30 maggio - 2 giugno 2002** ..... **Jesi (AN), Italia**  
**V CONGRESSO NAZIONALE COLLEGIO DEI REUMATOLOGI OSPEDALIERI**

Segreteria organizzativa: Asti Incentives & Congressi  
Tel. 050 - 598808  
Email: aic@astiviaggi.pisa.it

**7 giugno 2002** ..... **Edimburgo, Gran Bretagna**  
**HIP-FEST 5 "AUDIT AND GUIDELINES IN HIP FRACTURE CARE"**

Segreteria scientifica: Royal College of Physicians of Edinburgh, 9 Queen Street, Edinburgh EH2 1JQ (Gran Bretagna)  
Tel. (131) 225.7324, Fax 220.4393  
Email: c.pottinger@rcpe.ac.uk

**10-14 giugno 2002** ..... **Berlino, Germania**  
**10<sup>th</sup> WORLD CONGRESS ON THE MENOPAUSE**

Segreteria scientifica: Tel. +49 30 300 6690, Fax +49 30 305 7391  
Email: berlin@cpo-hanser.de

**12-15 giugno 2002 . . . . . Stoccolma, Svezia**  
**ANNUAL EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY**

Segreteria organizzativa: Medicalconferences, The Silk Mill House, 196 Huddersfield Road, Meltham, W. Yorks HD7 3AP,  
United Kingdom  
Tel. +44 0 1484 854575, Fax +44 0 1484 859464  
Email: info@medicalconferences.com

**12-14 settembre 2002 . . . . . Ancona, Italia**  
**1° CONVEGNO NAZIONALE SU "OSTEOPOROSI SECONDARIE ED ENDOCRINOPATIE"**

Segreteria organizzativa: Top Congressi  
Email: www.topcongressi.com

**20-24 settembre 2002. . . . . San Antonio (TX), USA**  
**ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR BONE & MINERAL RESEARCH**

Segreteria scientifica: American Society for Bone & Mineral Research  
Tel. +1 202 857 1161, Fax +1 202 223 4579  
Email: asbmr@dc.sba.com

**26 settembre 2002 . . . . . Madison, USA**  
**FOCUS ON RHEUMATOLOGY**

Segreteria organizzativa: Medicalconferences, The Silk Mill House, 196 Huddersfield Road, Meltham, W. Yorks HD7 3AP,  
United Kingdom  
Tel. +44 0 1484 854575, Fax +44 0 1484 859464  
Email: info@medicalconferences.com