

Was true gout? New interpretations of the skeletal disease(s) of the Medici family

Francesco Tonelli

Surgery Unit, Department of Clinical Physiopathology
University of Florence, Florence, Italy

Address for correspondence:

Francesco Tonelli, MD
Surgery Unit, Department of Clinical Physiopathology,
University of Florence,
Viale Morgagni 85 - 50134 Florence, Italy

It was well known that several members of the Florentine Medici family were affected by skeletal disorders, as documented by medical reports and by the stitched nicknames, as the famous "Piero The Gouty". However, it is difficult to decipher from the several paintings and sculptures dedicated to the Medici grand dukes the nature of the osteo-articular disease(s). The reasons of this are either the fact that often the artist's portraits were produced after the death of the V.I.P. or the temptative of the artist to hide physical deformities that could unplease the person who commissioned the masterpiece.

It is also true that evident deformities of the most exposed parts of the body, and therefore visible to the lay people were remembered in time. This happened in the case of Cosimo The Old, *pater patriae*, commissioned to the great painter Pontormo in 1520 from the secretary of Lorenzo duke of Urbino 50 years after the death of Cosimo. Pontormo could not neglect the hands' deformities of Cosimo, presented in the portrait as the Florentine people remembered them, contorted, with evident deformities of the first finger of the right hand and hypertrophy of the metacarpo-phalangeal joints (Figure 1).

Differently from what happened with the paintings, reliable and unquestionable are the paleopathological observations performed on three different times in the bones taken from the Medici cadavers from the tombs of San Lorenzo church in Florence: in 1924 by Pieraccini, in 1955 by Costa and Weber and in 2009 by Fornaciari (1-3).

From pathological, histological and radiological exams it did not appear a clear diagnosis of gout, but for a big toe's phalangeal joint of Ferdinando I of the Medici family, who died at 60 years of age. Conversely, the deformities of the majority of the joints, mostly in males, were characterized by ossification of the anterior longitudinal ligament of the dorsal vertebral column with a typical wax casting or candy shape (the *Zuckergusswirbestäule* described by Rokitsansky in 1856). Together with these vertebral lesions, other enthesopathies of the appendicular skeleton, in particular, ossifications of the Achilles and kneecap tendons, were described in the skeleton of Cosimo I (3). Other frequently described alterations were carpal and tarsal hyperostoses and sclerotic appearance of the cortical bone in the appendicular skeleton.

Altogether these phenotypes were interpreted as the consequence of the syndrome that Forestier and Rotes-Querol interpreted as spondilo-ankylosing hyperostosis (4), later named diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and considered a systemic disease of the entire skeleton (5).

The DISH syndrome is frequently familiar and affects mostly males in the family, with a tardive expression in patients over 50 years

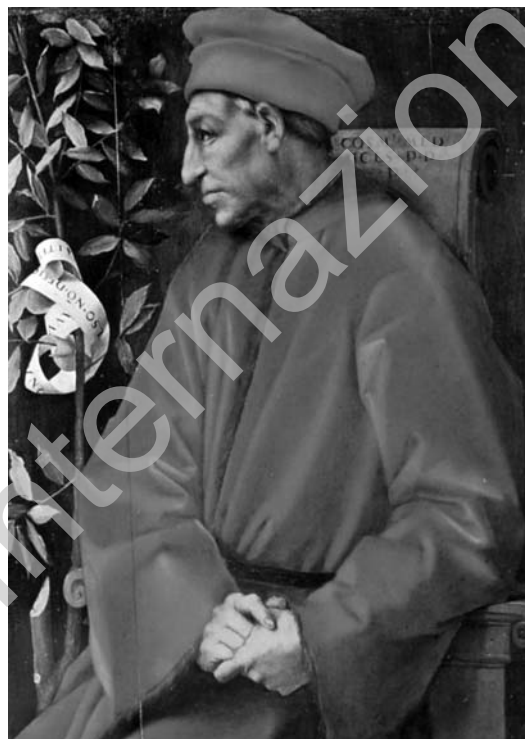


Figure 1 - "Cosimo The Old" painted by Jacopo Carrucci as "Pontormo" (Galleria degli Uffizi, Florence, Italy).

of age, as the disease is asymptomatic for several years. Predisposing conditions are diabetes and hyperuricaemia. The symptoms are evident when the ossification of the entheses causes acute joint flogosis.

Reading the history of the Medici family joint pain is described mainly in elderly people. From notes of the personal physician of Cosimo I the description of the primary crisis was referred as an painful swelling of the knee, without signs of flogosis and with a rapid return to normality. Differently, Piero The Gouty had a dramatic disease course, that made him practically incapable to walk, with a low quality of life, and the possibility to move nothing else but the tongue.

References

1. Pieraccini G. La stirpe dei Medici di Cafaggiolo. Vallecchi, 1924.
2. Costa A, Weber G. Le alterazioni morbose del sistema scheletrico in Cosimo dei Medici il Vecchio, in Piero il Gottoso, in Lorenzo il Magnifico, in Giuliano duca di Demours. Arch. De Vecchi. 23: 1-69, 1955.
3. Fornaciari G, Giuffra V, Giuliani S, Fornaciari A, Villari N, Vitello A. The "gout" of the Medici, Grand Dukes of Florence: a paleopathological study. Rheumatology 48: 375-377, 2009.
4. Forestier J, Rotes Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. Ann Rheum Dis 9: 321-330, 1950.
5. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. Radiology 115: 513-524, 1975.

MARK YOUR CALENDAR FOR

June 5 - September 11, 2011

FASEB Summer Research Conferences

SRC 2011, Arizona, USA

For more information: www.faseb.org

September 4 - 8, 2011

IOF Regionals - 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting

with ANZBMS Annual Scientific Meeting and JBMRs

Goldcoast Convention Center

Broadbeach /Goldcoast, Queensland, Australia

For more information: <http://anzbms.asnevents.com.au/>

September 5 - 7, 2011

2011 ISFR Workshop on Fracture Healing

Würzburg, n/a, Germany

For more information: <http://www.fractures.com>

September 16-20, 2011

American Society for Bone and Mineral Research

San Diego, California, U.S.A.

For more information: asbmr@asbmr.org

October 1-5, 2011

96° Congresso Nazionale della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia

Rimini, Italia

October 16-19, 2011

SIMFER

Reggio Calabria, Italia

October 19 - 22, 2011

IOF Regionals - 1st Middle-East & Africa Osteoporosis Meeting

InterContinental Dubai Festival City, Dubai

Dubai, Dubai, United Arab Emirates

For more information: <http://www.iofbonehealth.org>

October 22-25, 2011

112° Congresso Nazionale di Medicina Interna

Roma, Italia

October 23 - 26, 2011

BIT's 1st Annual World Congress of Nano-S&T

World EXPO Center

Dalian, Liaoning, China

For more information: <http://www.bitconferences.com>

November 3 - 6, 2011

BIT's 9th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology (IDDST)

Guangdong, China

For more information: <http://www.iddst.com>

November 5-9, 2011

American College of Rheumatology / ARHP Annual Scientific Meeting

Chicago, Illinois, U.S.A.

November 9-12, 2011

XX Congresso della Società Italiana di Artroscopia

Milano, Italia

November 16-19, 2011

XI Congresso Nazionale SIOMMMS

Roma, Italia

November 17-19, 2011

15° Congresso Nazionale della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica

Bologna, Italia

November 23-26, 2011

XLVIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Reumatologia

Rimini, Italia

November 25-26, 2011

Congresso Nazionale "Il paziente geriatrico in chirurgia ortopedica e traumatologia. L'OrtoGeriatrica – approccio interdisciplinare integrato"

Lecce, Italia

December 1-2, 2011

Congresso Rome Spine "Il rachide oggi e domani"

Roma, Italia

December 15-17, 2011

6° Congresso ORTOMED

Firenze, Italia - For more information: societa@ortomed-siom.com

March 21-24, 2012

IOF-Ecceo12

Bordeaux, France

For more information: www.iof-ecceo12.org

May 1-3, 2012

Rheumatology 2012

Glasgow, Scotland (UK)

For more information: <http://www.rheumatology.org.uk>

May 19 - 23, 2012

39th European Symposium on Calcified Tissues

Stockholm, Sweden

For more information: www.ectsoc.org

October 12 - 16, 2012

ASBMR 2012 Annual Meeting

Minneapolis, Minnesota, USA

For more information: <http://www.asbmr.org>

October 4-8, 2013

ASBMR 2013 Annual Meeting

Baltimore, Maryland, USA

For more information: <http://www.asbmr.org>

WEB SITES OF INTEREST

Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism: www.gruppocic.it

Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases: www.siommmms.it

Associazione Italiana Pazienti Osteoporosi (AIPOS): aipos@email.it

Journal of Bone and Mineral Research: <http://www.iscd.org/>

American Society for Bone and Mineral Research: <http://www.asbmr.org/>

European Calcified Tissue Society: www.ectsoc.org/

International Bone and Mineral Society: <http://www.IBMSonline.org/>

International Osteoporosis Foundation: <http://www.osteofound.org/>

National Osteoporosis Foundation: <http://www.nof.org/>

Osteogenesis Imperfecta Foundation, Inc.: <http://www.oif.org/>

Foundation for Paget's Disease of Bone and Related Disorders: <http://www.paget.org/>

Registro Italiano Ipoparatiroidismo (RIIP): riip@dmi.unifi.it

Hypoparathyroidism Association, Inc.: <http://www.hypoparathyroidism.org/>

Registro Italiano Neoplasie Endocrine Multiple (RINEM): rinem@dmi.unifi.it

7th European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): <http://www.ecceo7.org>

8th European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): <http://www.ecceo8.org>

9th European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): yolande@piettecommunication.com

Instructions to Authors

Scope

The Journal encourages the submission of case reports and clinical vignettes that provide new and exciting insights into the pathophysiology and characteristics of disorders related to skeletal function and mineral metabolism and/or highlight practical diagnostic and/or therapeutic considerations. The format of these papers should follow the one described in the "Preparation of Manuscript" section, with the added consideration of providing case historical data as appropriate.

General Information

Manuscripts should be sent in two copies to the Editor-in-Chief: Maria Luisa Brandi, M.D., Ph.D., Department of Internal Medicine, University of Florence, Viale Pieraccini, 6 - 50139 Florence, Italy. Fax +39 055 2337867. E-mail: m.brandi@dmi.unifi.it.

Manuscripts should also be submitted using the online submission and manuscript tracking system at <http://author.ccrbm.com>. Authors using the system for the first time are required to register in order to obtain a password.

To simplify the typesetting process and speed up the processing of the manuscript, text, tables and figures, prepared using Word for Windows or Macintosh, should also be submitted in electronic format or by e-mail. High resolution illustrations (graphs included) should be submitted in TIF, JPG or EPS format, or in original prints of such good quality that they can be photographed.

The Journal reserves the right to alter the manuscripts where necessary to make them conform with the stylistic and bibliographical conventions of the Journal.

It is implicitly accepted by the Authors that all manuscripts will, upon publication, become the artistic and literary property of the Journal. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means – electronic, mechanical, photocopying, recording or other – without the written permission of the Publisher. Whenever the manuscript is subsequently cited, the Journal must be cited as the original source.

Papers reporting experiments on humans must record the fact that the procedures were carried out in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, and the 1983 revision of the same.

Page proofs will be corrected by the Authors, who undertake to return them promptly to the Editorial Office. If they are not received within 15 days of being sent to the Authors, they will be corrected by the Editorial Office directly.

The first or corresponding Author(s) will receive, together with the proofs, notification of the cost of any reprints.

The papers will be complementarily published with the exception of any eventual coloured photographs, which will be charged to the Authors.

Patient Anonymity and Informed Consent

It is the Author's responsibility to ensure that

a patient's anonymity is carefully protected and to verify that any experimental investigation with human subjects reported in the manuscript was performed with informed consent and following all the guidelines for experimental investigation with human subjects required by the institution(s) with which all the Authors are affiliated. Identifying information within written descriptions, photographs, or pedigrees should not be published. If such information is included as essential scientific information, the Authors must submit written consent of the patient, parent, or guardian as applicable to be published in the Journal. Authors should mask patients' eyes and remove patients' names from figures.

Ethical/Legal Considerations

A submitted manuscript must be an original contribution not previously published (except as an abstract or preliminary report), must not be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, must not be published elsewhere in similar form, in any language, without the consent of the editor. Each person listed as an Author is expected to have participated in the study to a significant extent. Although the editors and referees make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the Authors, not with the Journal, its editors, or the publisher.

Ethical review

The editors and the publisher support the principles of the Declaration of Helsinki, and expect the authors of papers submitted to the journal to have obtained ethical consent and followed all legal and regulatory requirements for human experimentation with drugs, including informed consent, applicable in their institution and country.

Type of Manuscript

Succinct and carefully prepared papers are favored in terms of impact as well as readability. Different categories of papers are published. Although Authors are invited to submit manuscripts in particular categories, the editors reserve the right to determine in which category a paper is ultimately published, according to the following criteria.

Articles

Articles are definitive and comprehensive descriptions of major research findings of broad significance for readers of Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. The results described should be both novel and of wide interest. Articles may be of any length and may contain as many display items as appropriate for the subject matter.

Brief reports

Usually describe one to three patients or a single family. The text is limited to 2000 words, a maximum of 3 tables and figures (total), and up to 25 references. They do not include an abstract.

Clinical case discussions

Manuscripts consider the step-by-step process of clinical decision making. Information about a patient is presented to an expert clinician(s) in stages to simulate the way such information emerges during clinical practice. The clinician responds as new information is presented, sharing his or her reasoning with the reader. The text should not exceed 2500 words, and there should be no more than 20 references. The use of clinical illustrative materials, such as x-ray films, is encouraged.

Clinical vignettes

Are classic images of common medical conditions. Visual images are an important part of what we do and learn in medicine. This feature is intended to capture the sense of visual discovery and variety that physicians experience.

Clinical trials

Articles are evidence-based results of clinical trials relevant to practicing physicians, both primary care providers and specialists. These studies are scrutinized for the strength of the hypothesis, the rigor of the experimental design, the evaluation and interpretation of the data, and the clinical implications of the study. In addition, clinical trials are subjected to a separate statistical reviewer. Articles detail the pharmacology and the use of specific drugs used to treat particular diseases. Because the essence of Clinical Trials articles is the evolution of therapeutic intervention, the Journal expects that the Authors of such articles will not have financial associations with a company (or competitor) that makes a product discussed in the article.

Perspectives

Perspectives provide background and context for an article in the issue in which they appear. Perspectives are limited to 800 words and usually include an illustration. There are no reference citations.

Commentaries

Usually provide commentary and analysis concerning an article in the issue of the Journal in which they appear. They may include an illustration or table. They are nearly always solicited, although occasionally, unsolicited proposals may be considered. Commentaries are limited to 1200 words, with up to 5 references.

Mini-reviews

Mini-reviews are published by invitation only. However, proposals may be submitted in the form of a brief letter to the editors at any time. The letter should state the topic and Authors of the proposed review, and why the topic is of particular interest in the field.

Book reviews

Are generally solicited. We are willing to consider proposals for book reviews, but please contact the editorial office before submitting a review.



OSSEOR®

ranelato di stronzio



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO. 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. OSSEOR 2 g granulato per sospensione orale. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni bustina contiene 2 g di ranelato di stronzio. Eccipienti: ogni bustina contiene inoltre 20 mg di aspartame (E 951). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Granulato per sospensione orale. Granulato giallo. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1. Indicazioni terapeutiche.** Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca (vedere paragrafo 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione. Posologia.** La dose raccomandata è di una bustina da 2 g una volta al giorno per somministrazione orale. A causa della natura della patologia curata, il ranelato di stronzio è destinato per un impiego a lungo termine. L'assorbimento del ranelato di stronzio è ridotto dal cibo, dal latte e dai suoi derivati e, pertanto, OSSEOR deve essere somministrato nell'intervallo tra i pasti. Dato il suo lento assorbimento, OSSEOR deve essere assunto al momento di andare a letto, preferibilmente almeno due ore dopo il pasto (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Le pazienti in trattamento con ranelato di stronzio devono assumere supplementi di vitamina D e di calcio, se il loro apporto con la dieta è insufficiente. **Pazienti anziani.** L'efficacia e la sicurezza del ranelato di stronzio sono state dimostrate in un vasto campione di donne in postmenopausa di tutte le età (fino a 100 anni all'inclusione) affette da osteoporosi. Non è richiesto alcun adattamento posologico in relazione all'età. **Insufficienza renale.** Il ranelato di stronzio non è consigliato nelle pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è richiesto alcun adattamento posologico nelle pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-70 ml/min) (vedere paragrafo 5.2). **Insufficienza epatica.** Poiché il ranelato di stronzio non viene metabolizzato, non è richiesto alcun adattamento posologico nelle pazienti con insufficienza epatica. **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di OSSEOR nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione.** Per uso orale. Il granulato delle bustine deve essere assunto dopo sospensione in un bicchiere contenente un minimo di 30 ml di acqua (approssimativamente un terzo di un normale bicchiere). Anche se gli studi relativi all'utilizzo hanno dimostrato che il ranelato di stronzio rimane stabile in sospensione nelle 24 ore successive alla preparazione, la sospensione deve essere bevuta immediatamente dopo la sua preparazione. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** **Impiego nei pazienti con insufficienza renale.** In assenza di dati relativi alla sicurezza ossea in pazienti con insufficienza renale grave in trattamento con il ranelato di stronzio, OSSEOR non è consigliato nelle pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min. (vedere paragrafo 5.2). Nel rispetto di una buona pratica clinica, si raccomanda un controllo periodico della funzionalità renale nelle pazienti con insufficienza renale cronica. Il proseguimento della terapia con OSSEOR nelle pazienti che sviluppano una grave insufficienza renale deve essere valutato su base individuale. **Tromboembolismo venoso.** Negli studi di fase III controllati verso placebo, il trattamento con il ranelato di stronzio è stato associato ad un incremento dell'incidenza annuale di tromboembolia venosa (TEV), inclusa l'embolia polmonare (vedere paragrafo 4.8). La causa di tale incremento è sconosciuta. OSSEOR deve essere utilizzato con cautela nelle pazienti con aumentato rischio di TEV, incluse quelle pazienti con una pregressa TEV. Durante il trattamento di pazienti a rischio, o che possono sviluppare un rischio di TEV, deve essere prestata particolare attenzione ai possibili segni e sintomi di TEV e devono essere adottate adeguate misure preventive. **Reazioni cutanee.** Casi di sindromi da ipersensibilità severa, incluso in particolare rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), talvolta fatali, sono stati riportati in corso di trattamento con OSSEOR (vedere paragrafo 4.8). La sindrome di DRESS è caratterizzata da rash, febbre, eosinofilia e coinvolgimento sistemico (ad es. adenopatia, epatite, nefropatia e pneumopatia interstiziali). Il tempo di insorgenza è stato generalmente di circa 3-6 settimane e nella maggior parte dei casi il quadro clinico si è risolto con l'interruzione del trattamento con OSSEOR e con l'inizio di una terapia corticosteroidica. La guarigione può essere lenta e in alcuni casi sono state riportate ricadute della sindrome dopo interruzione della terapia con corticosteroidi. Il paziente deve essere informato di interrompere il trattamento con OSSEOR immediatamente e in maniera definitiva quando insorge un rash e di consultare un medico. I pazienti che hanno interrotto il trattamento con OSSEOR a seguito di reazioni da ipersensibilità o a seguito di altre gravi reazioni allergiche non devono riprendere la terapia. **Interazioni con i test di laboratorio.** Lo stronzio interferisce con i metodi colorimetrici per la determinazione delle concentrazioni ematiche ed urinarie del calcio. Perciò, nella pratica clinica, devono essere usati metodi di spettrometria ad emissione atomica con plasma ad accoppiamento induttivo o di spettrometria ad assorbimento atomico per assicurare un'accurata valutazione delle concentrazioni ematiche ed urinarie di calcio. **Eccipiente.** OSSEOR contiene una fonte di fenilalanina, che può essere pericolosa per le pazienti affette da fenilchetonuria. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** Il cibo, il latte e i suoi derivati, e le specialità medicinali contenenti calcio possono ridurre la biodisponibilità del ranelato di stronzio approssimativamente del 60-70%. Pertanto, la somministrazione di OSSEOR e di tali prodotti deve essere distanziata di almeno due ore (vedere paragrafo 5.2). Poiché a livello gastrointestinale i cationi bivalenti possono formare un complesso scarsamente assorbibile con le tetracicline orali e con gli antibiotici chinolonici, è sconsigliata la somministrazione contemporanea di ranelato di stronzio con questi farmaci. Come misura precauzionale, l'assunzione di OSSEOR deve essere sospesa durante il trattamento con tetracicline orali o con antibiotici chinolonici. Uno studio clinico *in vivo* sulle interazioni farmacologiche ha dimostrato che l'assunzione di idrossidi di alluminio e magnesio, nelle due ore antecedenti o contemporaneamente al ranelato di stronzio, causava una lieve diminuzione nell'assorbimento del ranelato di stronzio (diminuzione del 20-25% dell'AUC), mentre l'assorbimento rimaneva praticamente inalterato quando l'antiacido veniva somministrato due ore dopo il ranelato di stronzio. È pertanto preferibile assumere gli antiacidi almeno due ore dopo l'assunzione di OSSEOR. Tuttavia, poiché l'assunzione di OSSEOR è consigliata al momento di coricarsi, quando questo schema posologico non è applicabile, l'assunzione contemporanea rimane accettabile. Non è stata osservata alcuna interazione con la supplementazione orale di vitamina D. Nel corso degli studi clinici, non è stata dimostrata alcuna interazione clinica, né un significativo aumento dei livelli ematici di stronzio, con i farmaci che, nella pratica corrente, sono comunemente prescritti in concomitanza con OSSEOR, tra i quali: farmaci antinfiammatori non steroidei (compreso l'acido acetilsalicilico), anilidi (come il paracetamolo), H₂ bloccanti ed inibitori della pompa protonica, diuretici, digossina e glicosidi cardiaci, nitrati organici ed altri vasodilatatori per patologie cardiache, calcio-antagonisti, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, agonisti selettivi dei recettori beta-2-adrenergici, anticoagulanti orali, inibitori dell'aggregazione piastrinica, statine, fibrati e derivati delle benzodiazepine. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Gravidanza.** OSSEOR è destinato esclusivamente alle donne in postmenopausa. I dati relativi all'uso di ranelato di stronzio in donne in gravidanza non sono disponibili. Studi su animali hanno mostrato, ad alte dosi, effetti ossei reversibili nella prole di ratti e di conigli trattati durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Se OSSEOR è assunto inavvertitamente in gravidanza, il trattamento deve essere interrotto. **Allattamento.** Dati chimico-fisici suggeriscono l'escrezione di ranelato di stronzio nel latte materno. OSSEOR non deve essere utilizzato durante l'allattamento. **Fertilità.** Non sono stati osservati effetti sulla fertilità di maschi e femmine in studi su animali. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Il ranelato di stronzio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** OSSEOR è stato studiato in sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto circa 8.000 persone. La sicurezza a lungo termine è

stata valutata con studi di fase III, in donne in postmenopausa con osteoporosi, trattate fino a 60 mesi con 2 g/die di ranelato di stronzio (n=3.352) o con placebo (n=3.317). L'età media, al momento dell'inclusione, era di 75 anni e il 23% delle pazienti arruolate aveva un'età compresa tra 80 e 100 anni. Non sono state riscontrate differenze nella natura delle reazioni avverse tra i gruppi di trattamento, a prescindere dal fatto che l'età delle pazienti fosse inferiore o superiore a 80 anni al momento dell'inclusione. Il tasso di incidenza globale delle reazioni avverse con il ranelato di stronzio non differisce da quello del placebo e le reazioni avverse sono state di solito lievi e transitorie. Le più comuni reazioni avverse sono state nausea e diarrea, generalmente riferite all'inizio del trattamento, senza differenza apprezzabile tra i gruppi nelle fasi successive. L'interruzione della terapia è dovuta principalmente alla nausea (1,3% e 2,2%, rispettivamente, nei gruppi placebo e ranelato di stronzio). Negli studi di fase III, l'incidenza annuale di eventi di tromboembolia venosa (TEV) osservata in 5 anni è stata approssimativamente dello 0,7% con un rischio relativo di 1,4 (95% CI = [1,0; 2,0]) nelle pazienti trattate con ranelato di stronzio rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.4). Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e/o durante l'utilizzo post-marketing del ranelato di stronzio. Le reazioni avverse, definite come effetti indesiderati almeno possibilmente attribuibili al trattamento con il ranelato di stronzio, durante gli studi di fase III, sono elencate qui di seguito, usando la seguente convenzione (frequenza versus placebo): molto comune (>1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, <1/100); raro (>1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) Categoria di frequenza Reazione avversa	Percentuale di pazienti che hanno riportato la reazione avversa al farmaco.	
	Ranelato di stronzio (n=3352)	Placebo (n=3317)
Disturbi psichiatrici		
Frequenza non nota ^a :		
stato confusionale	—	—
insonnia	—	—
Patologie del sistema nervoso		
Comune:		
cefalea	3,3%	2,7%
disturbi della coscienza	2,6%	2,1%
perdita della memoria	2,5%	2,0%
Non comune:		
crisi convulsive	0,4%	0,1%
Patologie vascolari		
Comune:		
Tromboembolismo venoso (TEV)	2,7%	1,9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Frequenza non nota ^a :		
iperreattività bronchiale	—	—
Patologie gastrointestinali		
Comune:		
nausea	7,1%	4,6%
diarrea	7,0%	5,0%
feci molli	1,0%	0,2%
Frequenza non nota ^a :		
vomito	—	—
dolore addominale	—	—
irritazione della mucosa orale (stomatiti e/o ulcerazioni della bocca)	—	—
reflusso gastroesofageo	—	—
dispepsia	—	—
costipazione	—	—
flatulenza	—	—
Patologie epatobiliari		
Frequenza non nota ^a :		
aumento delle transaminasi sieriche (in associazione con reazioni cutanee di ipersensibilità)	—	—
epatite	—	—
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Comune:		
dermatite	2,3%	2,0%
eczema	1,8%	1,4%
Frequenza non nota ^a :		
reazioni cutanee di ipersensibilità (rash, prurito, orticaria, angioedema)	—	—
sindromi di ipersensibilità severa inclusa sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e DRESS (vedere paragrafo 4.4).	—	—
alopecia	—	—