

TERAPIA CON BISFOSFONATI

Ombretta Viapiana, Irma Lippolis, Livia Rizzardi, Silvano Adami

Riabilitazione Reumatologica; Centro Riabilitativo Valeggio sul Mincio

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Silvano Adami

Riabilitazione Reumatologica; Centro Riabilitativo Valeggio sul Mincio

Via S. Maria Crocefissa di Rosa 1 - 37067 Valeggio sul Mincio (Verona)

tel: +39 045 6338607; fax: +39 045 7952000; e-mail: viapiana.valeggio@libero.it

ABSTRACT

Bisphosphonates are potent inhibitors of bone turnover and they are largely utilized for the treatment of post-menopausal osteoporosis. Alendronate and risedronate increase bone mineral density and reduce the risk of all osteoporotic fractures (vertebral, hip and wrist). Recent data have shown the long-term efficacy and the safety on of these oral bisphosphonates (7 years for risedronate, 10 years for alendronate). Bisphosphonates are characterized by poor absorption and can cause esophageal irritation when taken orally. Others bisphosphonates (such as ibandronate, zoledronate, neridronate still under development for the treatment of osteoporosis), can administered not only orally but also i.v. The i.v. administration can cause a flu-like syndrome assimilated to acute phase response for 1-2 days.

Key words: *bisphosphonates, osteoporosis, fracture*

RIASSUNTO

I bisfosfonati sono potenti inibitori del turnover osseo e vengono diffusamente utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. Alendronato e risedronato aumentano la densità ossea e riducono il rischio di tutte le fratture osteoporotiche (vertebrali, femorali e di polso). Dati recenti hanno mostrato l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci anche nel lungo termine (7 anni per risedronato, 10 anni per alendronato). I bisfosfonati quando assunti per via orale hanno uno scarso assorbimento e possono causare irritazione esofagea. Altri bisfosfonati (come ibandronato, zoledronato, neridronato, ancora in fase di sviluppo per il trattamento dell'osteoporosi) possono essere somministrati anche per via i.v. La somministrazione i.v. può determinare la comparsa di una sintomatologia simil influenzale (risposta di fase acuta) per 1-2 giorni.

Parole chiave: *bisfosfonati, osteoporosi, fratture*

INTRODUZIONE

La farmacopea in termini di trattamento dell'osteoporosi si può avvelere oggi di due grandi classi di molecole: gli stimolatori della neoformazione e gli inibitori del riassorbimento osseo. All'interno di quest'ultimo gruppo, i bisfosfonati rivestono un ruolo fondamentale e questo ne fa un trattamento di prima scelta nell'osteoporosi post-menopausale e in tutte le altre condizioni caratterizzate da una perdita di massa ossea e da un aumento del turnover osseo. La caratteristica comune a tutti i bisfosfonati è la presenza della struttura P-C-P che conferisce la capacità di legame ai cristalli di idrossiapatite e la resistenza alla degradazione da parte delle pirofosfatasi (1-4). Ogni bisfosfonato differisce per contro dagli altri per le catene laterali che conferiscono peculiarità in termini di inibizione del riassorbimento osseo, tossicità, tollerabilità e posologia (5-6). I bisfosfonati attualmente registrati in Italia per il trattamento dell'osteoporosi sono etidronato, clodronato, alendronato e risedronato ma saranno presto disponibili o sono in corso esperienze con altre molecole (neridronato, ibandronato, zoledronato).

Etidronato e clodronato si legano all'ATP e vengono incorporati dall'osteoclasta sotto forma di analoghi citotossici. Gli altri bisfo-

sfonati (che condividono la presenza di un gruppo aminico e sono pertanto denominati aminobisfosfonati) inducono l'apoptosi degli osteoclasti interferendo con la prenilazione proteica sulla via metabolica del mevalonato (7).

ETIDRONATO

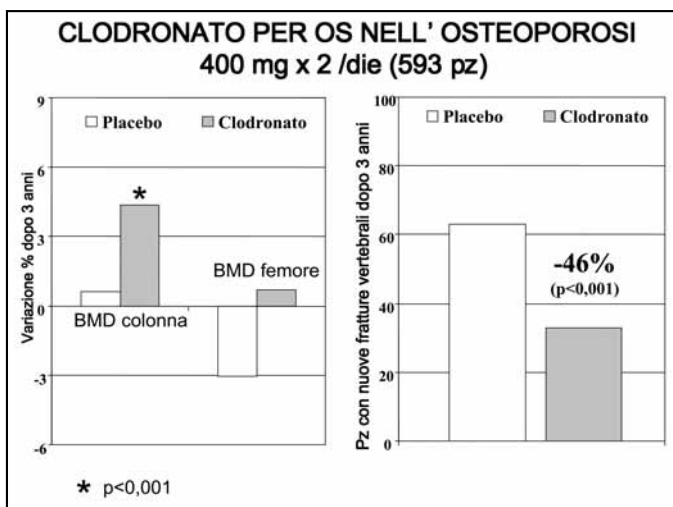
L'etidronato è stato il primo bisfosfonato che ha dato risultati positivi nella cura dell'osteoporosi [riduzione variabile del rischio delle sole fratture vertebrali nell'osteoporosi post-menopausale (8-10) e nell'osteoporosi cortisonica (11)]. Tuttavia nei pazienti sottoposti ad una somministrazione cronica continuativa è emerso un possibile deficit di mineralizzazione molto simile all'osteomalacia che, a fronte di molecole più potenti e non gravate da questo effetto collaterale, ne ha via via limitato l'uso nella pratica clinica.

CLODRONATO

I dati di efficacia del clodronato nella terapia dell'osteoporosi sono limitati, spesso basati su esperienze di breve durata, su un numero modesto di pazienti e focalizzati solo sulla valutazione della massa

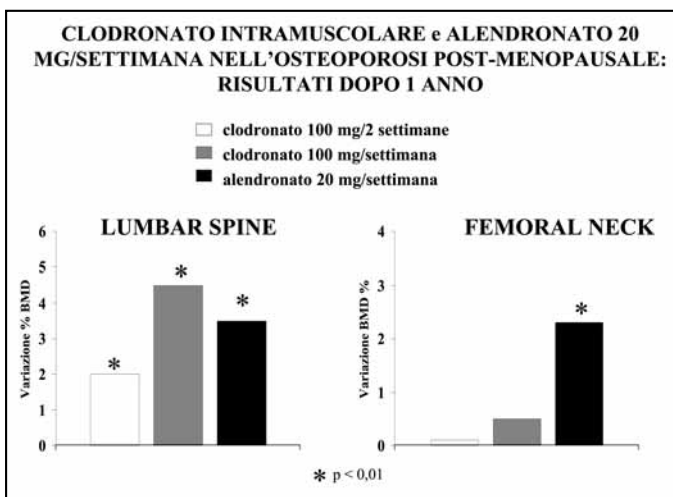
ossea più che sulla riduzione del rischio di frattura. E' stato recentemente pubblicato (12) uno studio randomizzato e controllato su 593 pazienti (maschi e femmine, osteoporosi primitive e secondarie) trattati con clodronato per os (400 mg x 2/die) per tre anni. Dopo i tre anni si è registrata una riduzione dell'incidenza delle sole fratture vertebrali del 46% a fronte di un aumento densitometrico di circa il 4% (Figura 1). Come per gli altri bisfosfonati, la

Figura 1. Effetto densitometrico e riduzione delle fratture vertebrali dopo tre anni di trattamento con clodronato per os.



biodisponibilità orale del clodronato, anche quando correttamente assunto a digiuno, è ridotta. La formulazione orale non è attualmente disponibile in Italia e non è ancora del tutto chiaro il rapporto di equivalenza tra dosaggio orale e dosaggio parenterale. Risultati densitometrici positivi, seppur di modesta entità, sono stati riportati a livello vertebrale anche nella somministrazione parenterale (intramuscolare ed endovenosa). Tuttavia le variazioni densitometriche ottenute con clodronato 100 mg i.m./settimana sono inferiori a quanto ottenuto con alendronato 20 mg/settimana per os (13, Figura 2). Non sono però disponibili dati sulle fratture e questo colloca in ogni caso il clodronato nel capitolo della prevenzione della perdita ossea.

Figura 2. Effetto densitometrico di diversi regimi posologici con clodronato i.m. ed alendronato per os (20 mg/die).



ALENDRONATO e RISEDRONATO

L'esperienza clinica sia con alendronato che con risedronato è supportata da una base scientifica di evidenza molto vasta sia per numero di lavori che per pazienti trattati che per anni di follow-up. Questi farmaci sono generalmente ben tollerati se si esclude il problema dell'esofagite, dovuta all'apoptosi delle cellule della mucosa esofagea che può essere indotta dagli aminobisfosfonati (14-16). L'incidenza di questo effetto indesiderato si è ridotto da quando si sono rese disponibili le formulazioni once/weekly che oltre a migliorare la tollerabilità (17) hanno anche aumentato la compliance delle pazienti al trattamento con effetti densitometrici sovrapponibili alla somministrazione quotidiana (18-19). La particolare modalità di assunzione atta a ridurre gli effetti collaterali ed ad ottimizzare l'assorbimento (a digiuno, aspettando circa un'ora prima di assumere altri alimenti, mantenendo il busto eretto) ha infatti spesso compromesso la compliance delle pazienti, soprattutto se anziane ed in pluriterapia. Entrambe le molecole (20-28) si sono dimostrate in grado di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali sia in prevenzione secondaria (pazienti che avevano già almeno una frattura vertebrale) che in prevenzione primaria (pazienti senza pregressa frattura) (Figura 3) e l'incidenza di fratture non vertebrali (Figura 4).

Figura 3. Metanalisi dell'effetto di alendronato e risedronato sul rischio di fratture vertebrali

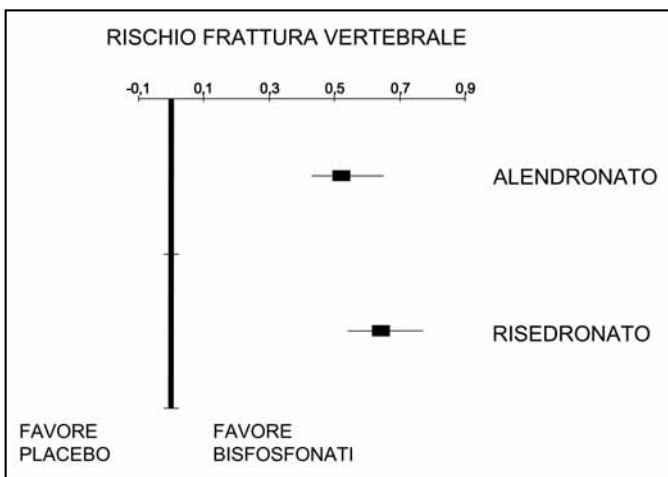
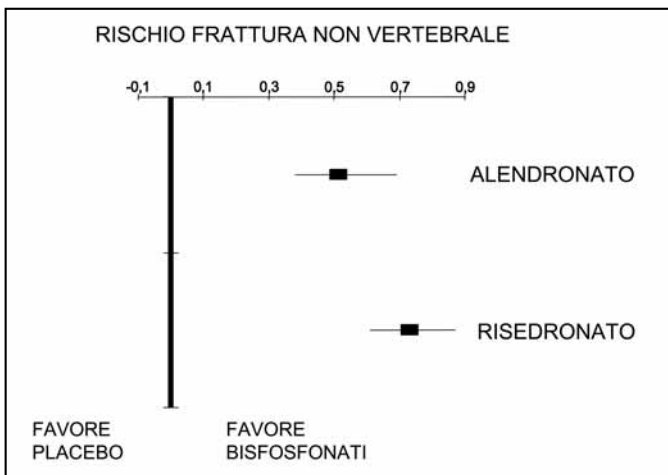
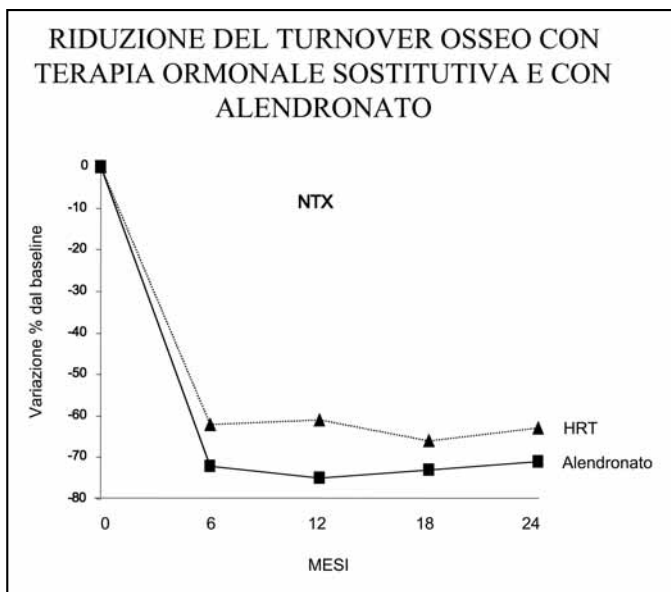


Figura 4. Metanalisi dell'effetto di alendronato e risedronato sul rischio di fratture non vertebrali



L'uso esteso di queste molecole ha fatto nascere degli interrogativi sulla potenza relativa dei due farmaci e sul mantenimento della loro efficacia a lungo termine. In particolare, è sorto il dubbio se la potente inibizione del turnover osseo assicurata dalle due molecole non possa a lungo andare compromettere le caratteristiche biomeccaniche dell'osso stesso. L'aumento del turnover osseo rappresenta infatti il *primus movens* dell'osteoporosi post-menopausale determinando tutta quella serie di fenomeni (riduzione della massa ossea, aumento della porosità corticale, alterazioni della micro-architettura, riduzione della mineralizzazione, ecc.) che comportano una riduzione della resistenza ossea e quindi un rischio aumentato di frattura. Se da un lato un turnover osseo aumentato è dannoso, dall'altra un'eccessiva riduzione dello stesso potrebbe portare ad un osso adinamico e quindi meccanicamente poco competente. Se andiamo ad analizzare la riduzione del turnover osseo indotta ad esempio dall'alendronato possiamo osservare come questa sia del tutto paragonabile (29) a quella ottenuta con la terapia ormonale sostitutiva che consideriamo para-fisiologica (Figura 5). Se ne osser-

Figura 5. Variazione del NTX (markers del turnover osseo) in corso di terapia ormonale sostitutiva e con alendronato: i due trattamenti determinano riduzioni sovrapponibili del riassorbimento osseo.



viamo l'andamento longitudinalmente nel tempo (per alendronato disponiamo di dati a 10 anni di terapia) emerge come la riduzione del turnover ottenuta all'inizio del trattamento si mantenga inalterata negli anni successivi (30) (Figura 6) senza che si evidenzino né perdita di efficacia (progressivo aumento degli indici di turnover osseo) né segni di accumulo (progressiva ulteriore riduzione degli indici di turnover). La conferma clinica di questa evidenza laboratoristica presente con i bisfosfonati è sicuramente l'effetto sulle fratture la cui incidenza si mantiene bassa anche dopo molti anni di terapia. Per il risedronato abbiamo a disposizione i dati a 7 anni di trattamento. Lo studio VERT (che aveva valutato l'efficacia del farmaco nel ridurre le fratture vertebrali morfometriche) è stato proseguito in maniera controllata per 5 anni (31) e poi in aperto per altri 2 anni dimostrando da un lato il progressivo aumento della densità ossea e dall'altro l'efficacia anti-fratturativa. In particolare analizzando l'incidenza di fratture al 6° e 7° anno (in cui mancava per motivi etici un gruppo di controllo) questa era molto inferiore

Figura 6. L'alendronato riduce il turnover osseo e questa inibizione si mantiene agli stessi livelli anche per trattamenti prolungati (fino a 10 anni) senza perdita di efficacia e senza comparsa di effetti cumulativi tossici sull'osso.

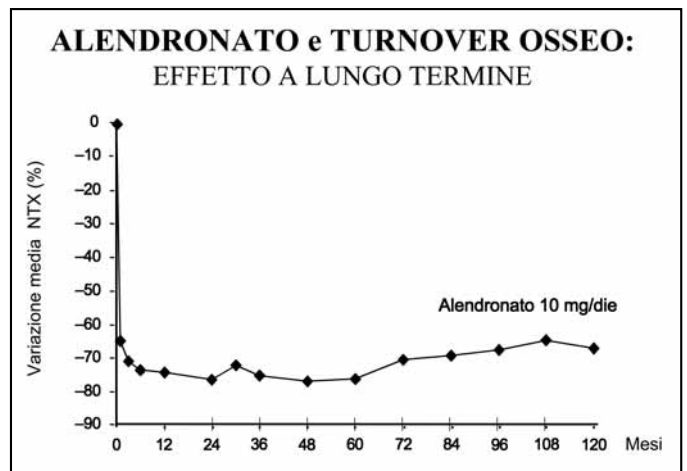
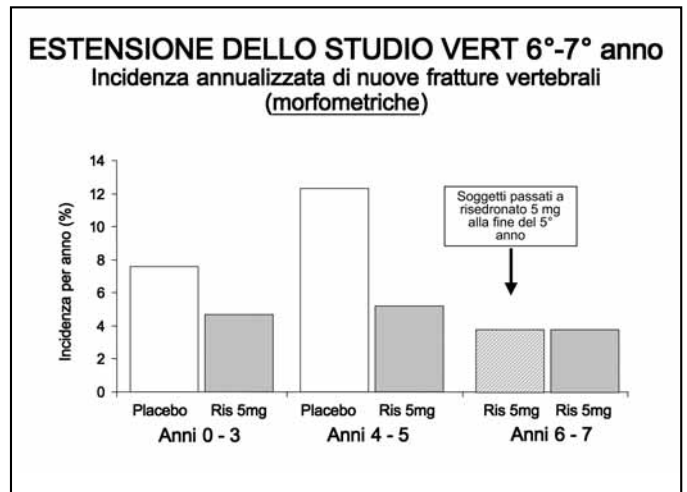


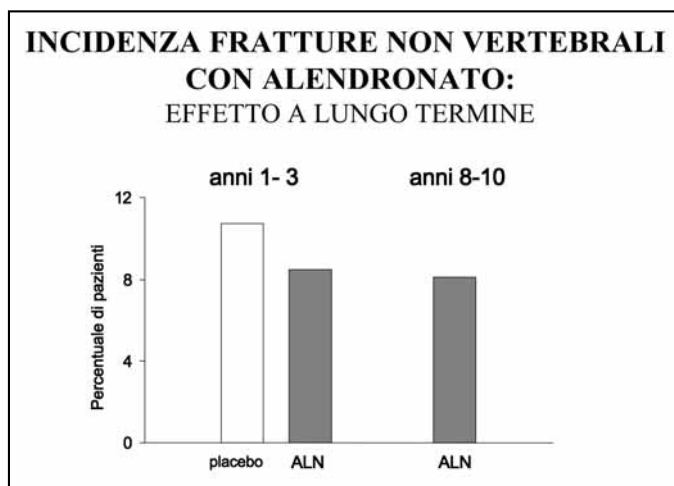
Figura 7. Effetto sulla riduzione delle fratture vertebrali morfometriche di un trattamento prolungato con risedronato (7 anni). La marcata riduzione degli eventi si verifica sia all'avvio del trattamento che nel trattamento prolungato continuativo.



rispetto a quanto atteso in soggetti non trattati (32) (Figura 7). A conclusioni analoghe si può giungere valutando i dati sulle fratture delle pazienti trattate con alendronato. In questo caso gli anni di trattamento arrivano a 10 ed è possibile osservare come il numero di nuove fratture negli anni dall'8° al 10° non fosse differente da quello dei primi tre anni di terapia e questo tra l'altro a fronte di un invecchiamento della popolazione in esame (le pazienti al termine dell'osservazione sono 8-10 anni più vecchie e quindi con un rischio di frattura maggiore rispetto a quando hanno iniziato la terapia) (30) (Figura 8).

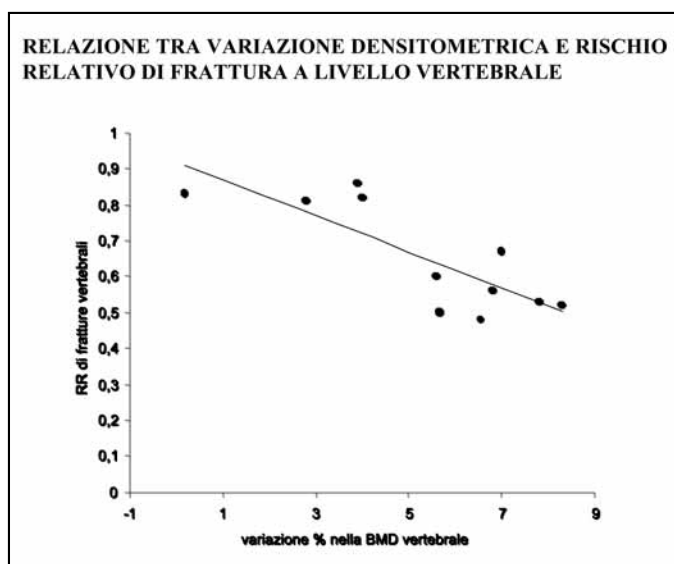
La possibilità di avere a disposizione due farmaci efficaci nel contrastare sia le fratture vertebrali che quelle non-vertebrali, ha portato, spesso per questioni di marketing, a speculare sulle differenze relative dei due farmaci. Tali considerazioni venivano fatte inappropriatamente considerando studi diversi e popolazioni differenti (e quindi anche con un differente rischio di frattura). Sarebbe invece necessario paragonare i due farmaci su popolazioni omogenee e

Figura 8. Dati relativi alle fratture non vertebrali negli anni 1-3° e 8-10° di trattamento con alendronato. E' da notare come non si verifici alcun aumento dell'incidenza di fratture, indice di sicurezza e di mantenimento sia dell'efficacia che della qualità dell'osso anche nel lungo termine.



valutando l'effetto su end-point primari quali, nel caso dell'osteoporosi, le fratture. Tuttavia l'imponente campione statistico necessario per evidenziare una differenza tra le due molecole impone l'utilizzo di parametri surrogati quali l'effetto sulla densità ossea o sui markers del turnover. La scelta di un parametro surrogato non può prescindere dalla capacità del nostro indicatore e di una sua variazione nel predire il rischio di frattura. La densità ossea in realtà è risultata strettamente correlata al rischio di frattura (figura 9) (20-

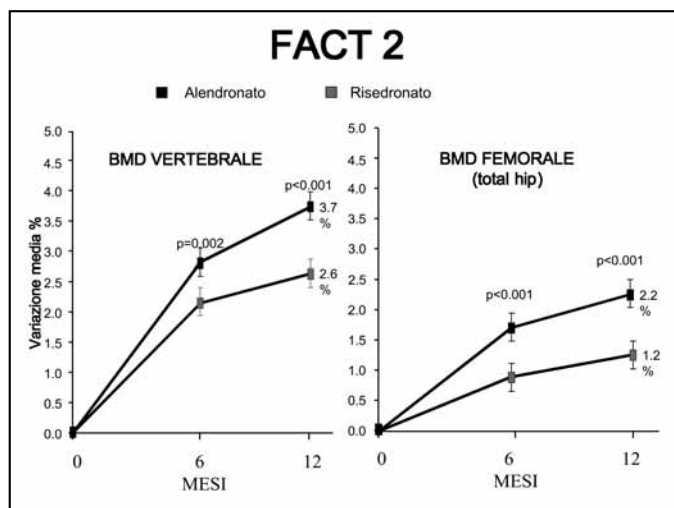
Figura 9. Relazione emersa in diversi trial clinici tra variazione densitometrica e rischio relativo di frattura a livello vertebrale con diverse molecole utilizzate nel trattamento dell'osteoporosi.



22, 33-36) ed è su questo parametro che si sono basati gli studi di confronto tra alendronato e risedronato: FACT 1 e FACT 2. Nel primo studio (37) sono stati paragonati nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale alendronato (70 mg/settimana assunto a digiuno e aspettando un'ora prima di fare colazione), risedronato (5 mg/die assunto due ore dopo colazione e un'ora prima di pranzo) e

placebo ottenendo variazioni densitometriche e riduzione degli indici di turnover maggiori con alendronato rispetto a risedronato (e di entrambi rispetto al placebo). E' stato ipotizzato che le differenze registrate potessero essere dovute o ad una non equivalenza tra 70 mg/settimana di alendronato e 5 mg/die di risedronato o alla diversa modalità di somministrazione che può comprometterne l'assorbimento. E' stato pertanto condotto un secondo studio, il FACT 2 (38), in cui alendronato 70 mg e risedronato 35 mg sono stati paragonati in termini di BMD e di riduzione dei markers del turnover quando assunti con le medesime modalità (il mattino a digiuno e a distanza dai pasti) in 1053 donne affette da osteoporosi post-menopausale. I risultati dello studio hanno confermato quanto emerso nel FACT 1 vale a dire un incremento densitometrico maggiore del 50-90% con alendronato rispetto a risedronato e una soppressione dei markers del turnover osseo del 30% circa superiore con alendronato rispetto a risedronato (figura 10). Il numero di

Figura 10. Variazione densitometrica con alendronato 70 mg/settimana e risedronato 35 mg/settimana. L'alendronato ha determinato un aumento significativamente superiore rispetto al risedronato sia a livello vertebrale che femorale.



eventi fratturativi in questo studio (compresi quelli traumatici non essendo lo studio disegnato per valutare l'effetto sulle fratture, ma la sicurezza) è stato rispettivamente di 32 e 26 con alendronato e risedronato.

Indipendentemente dalle diversità entrambe le molecole hanno dimostrato di essere ben tollerate ed efficaci anche nel lungo termine presupposto irrinunciabile per trattamenti che necessariamente devono essere prolungati nel tempo. Una delle domande che più frequentemente ci si pone nella pratica clinica è quanto in effetti si deve proseguire con la terapia con bisfosfonati. La risposta ci viene dallo studio FLEX (39). In questo studio sono stati arruolati i pazienti che avevano partecipato allo studio FIT con l'alendronato e che avevano assunto il farmaco per 3-6 anni. Queste pazienti sono state successivamente ulteriormente randomizzate ad assumere alendronato o placebo. Nel braccio trattato con farmaco attivo si è osservato un ulteriore aumento della densità ossea (+3.8% a livello vertebrale) che rende conto peraltro di una riduzione del 55% delle fratture vertebrali cliniche. In chi ha assunto placebo la densità ossea si è comunque mantenuta (Figura 11). Quindi se avviamo un trattamento a scopo preventivo (pazienti

Figura 11. Lo studio FLEX rappresenta l'estensione per altri 5 anni dello studio FIT. I pazienti sono stati randomizzati ad assumere placebo o alendronato. Chi ha assunto alendronato ha ottenuto un aumento densitometrico maggiore (+3,8% , $p<0,001$) e ha goduto di una maggiore protezione dalle fratture cliniche (RR: 0,45 CI 0,23-0,84) rispetto ai pazienti che dopo 5 anni di trattamento attivo hanno assunto il placebo.

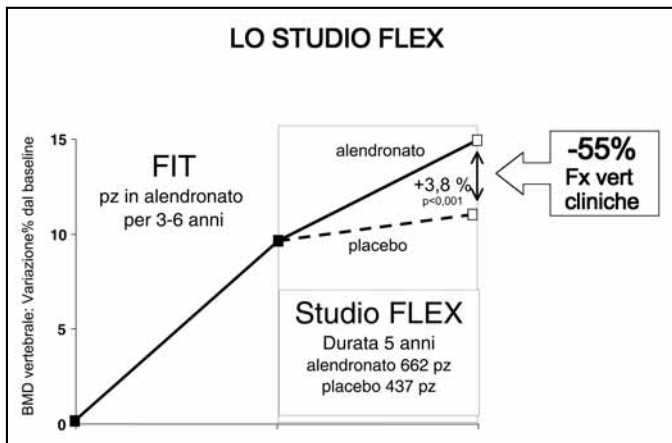
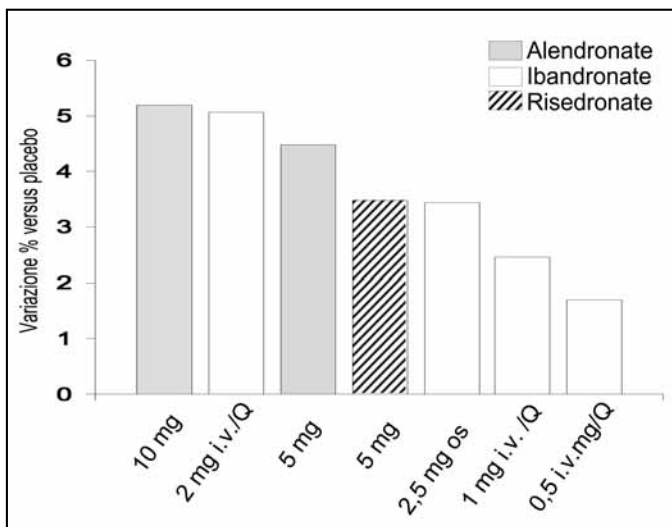


Figura 12. Variazioni % della densità ossea (BMD) vertebrale dopo trattamento con bisfosfonati.



con bassa densità ossea ma senza fratture) potremo permetterci un trattamento a cicli monitorando la DXA ma se la paziente ha già avuto un evento fratturativo dovremo garantirle anche il vantaggio aggiuntivo del trattamento continuativo.

IBANDRONATO

Uno dei bisfosfonati che saranno presto disponibili nella pratica clinica è l'ibandronato. Questa molecola è stata sviluppata sia nella formulazione orale che in quella e.v. Dagli studi di dose-finding è emerso come la dose minima per via orale efficace nel determinare un aumento densitometrico significativo sia quella superiore ai 2,5 mg/die (assunti sia quotidianamente sia come dose cumulativa in regimi posologici ciclici). Per quanto riguarda l'effetto sulle fratture si è osservata una riduzione degli eventi rispetto al placebo del 50-66% nei soggetti

ad alto rischio (T-score al femoral neck <-3) (40-41). L'effetto densitometrico dell'ibandronato somministrato al dosaggio di 1 e 2 mg ogni tre mesi per via endovenosa (42-43) è sovrapponibile a quello di alendronato, risedronato, ibandronato per os e raloxifene (+5.5% a livello vertebrale; +3.3% a livello femorale) (20-24, 33, 42-43) (Figura 12). La via di somministrazione endovenosa appare particolarmente interessante per quei pazienti con scarsa compliance (minor numero di somministrazioni) o con ridotta tolleranza al bisfosfonato per via orale (nessun problema a carico del tratto gastroenterico e soprattutto esofageo). L'unico effetto collaterale rilevante nella somministrazione e.v. è la cosiddetta reazione di fase acuta (44): una sintomatologia simil influenzale con artromialgie e febbre che si può verificare al momento della prima infusione con aminobisfosfonati e che si risolve in pochi giorni con l'assunzione di paracetamolo e FANS.

ZOLEDRONATO

Un altro bisfosfonato ad uso infusivo è lo zoledronato che è stato testato nell'osteoporosi post-menopausale in diversi schemi terapeutici fino ad una dose cumulativa massima di 4 mg/die e con intervalli di somministrazione da 3 mesi ad un anno. L'incremento densitometrico osservato è paragonabile a quello dei regimi terapeutici standard con alendronato e risedronato (ad un anno +5% a livello vertebrale) (45). Sono in corso trial clinici tesi a valutare l'effetto sulle fratture e soprattutto per quanto riguarda lo schema terapeutico con un'unica somministrazione annua che è in grado di mantenere soppresso il turnover osseo per l'intero periodo nonostante la brevissima persistenza in circolo della molecola (1% in circolo dopo 24 ore).

NERIDRONATO

Anche per il neridronato è disponibile la somministrazione per via parenterale. E' stato osservato che la somministrazione di neridronato 50 mg i.v. ogni due mesi è in grado di assicurare aumenti densitometrici del 7,4% a livello trabecolare (BMD vertebrale) e del 5,8% a livello corticale (BMD collo del femore) (46). Sono ora in corso studi di dose-finding per via i.m. e di valutazione dell'efficacia nel ridurre il rischio di frattura che saranno resi disponibili nei prossimi anni.

BIBLIOGRAFIA

1. Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997; 29:55-62
2. Rogers MJ, Xiong X, Brown RJ, et al. Structure-activity relationships of new heterocycle-containing bisphosphonates as inhibitors of bone resorption and as inhibitors of growth of *Dictyostelium discoideum* amoebae. *Mol Pharmacol* 1995; 47:398-402
3. Van Beek ER, Lowik CW, Ebetino FH, et al. Binding and antiresorptive properties of heterocycle-containing bisphosphonates analogs: structure-activity relationships. *Bone* 1998; 23:437-42
4. Van Beek E, Pieterman E, Cohen L, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit isopentenyl pyrophosphate isomerase/farnesyl pyrophosphate synthase activity with relative potencies corresponding to their antiresorptive potencies in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 255:491-4
5. Geddes AD, D'souza SM, Ebetino FH, et al. Bisphosphonates: structure-activity relationship and therapeutic implication. *Bone and Mineral Research (Heersche JNM and Kanis JA eds) Elsevier Publishing Co. Amsterdam* 1994; pp 265-306
6. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88:2961-78
7. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25:97-106
8. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322:1265-71
9. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323:73-9
10. Harris ST, Watts NB, Jackson RD et al. Four year-study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: Three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993; 95:557-67
11. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337:382-7
12. McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:728-36
13. Rossini M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular clodronate therapy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1999; 24:125-9
14. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates: a comparative review. *Drug Safety* 1996; 14:158-70
15. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335:1016-21
16. Liberman UI, Hirsch LJ. Esophagitis and alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335:1069-70
17. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77:1044-52
18. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging* 2000; 12:1-12
19. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71:103-11
20. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348:1535-41
21. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91
22. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344-52
23. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-43
24. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077-82
25. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4118-24
26. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344:333-40
27. Guyatt GH, Cranney A, Griffith L, et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31:659-79
28. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group: IX : Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23:570-8
29. Evio S, Tiitinen A, Laitinen K, et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:626-31
30. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J, et al. Ten years'experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99
31. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32:120-6

32. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:462-8
33. Delmas PD, Chesnut III CH, Christiansen C, et al. Daily and intermittent oral ibandronate provide significant reductions in vertebral fracture risk: results from a large phase III study. *Calcif Tissue Int* 2003; 72:0-44
34. Hockberg MA, Ross PD, Black D, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Arth Rheum* 1999; 42:1246-54
35. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:231-6
36. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-45
37. Hoasking D, Adami S, Felsenberg D, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate. *Curr Med Res Opin* 2003; 19:383-94
38. Rosen CJ, Hochberg M, Bonnick S, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared to once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:141-51
39. Black D, Schwartz A, Ensrud K, et al. A 5 year randomized trial of the long-term efficacy and safety of alendronate: the FIT Long-term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004; 19:S45
40. McClung M, Wasnich RD, Recker R, et al. Daily oral ibandronate prevents bone loss in postmenopausal women without osteoporosis. 24th ASBMR (September 20-24, San Antonio, Texas). *J Bone Miner Res* 2002; 17: S157 Abstr. 1138
41. Felsenberg D, Christiansen C, Cerwinski E, et al. Weekly dosing of oral ibandronate is effective in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13(suppl 1):S16-7
42. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103:298-307
43. Recker RR, Stakkestad JA, Felsenberg D, et al. A new treatment paradigm: quarterly injections of ibandronate reduce the risk of fractures in women with postmenopausal osteoporosis (PMO): results of a 3-year trial. *Osteoporos Int* 2000; 11:S209
44. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, et al. The acute-phase response after bisphosphonates administration. *Calcif Tissue Int* 1987; 41:326-31
45. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346:653-61
46. Braga V, Gatti D, Colapietro F, et al. Intravenous intermittent neridronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2003; 33:342-5