

2. Bisfosfonati e Paget *Up-to-date 2005*

Paolo Filippini, Sonia Cristallini, Giancarlo Policani
*Centro Regionale per l'Osteoporosi e per le Malattie Metaboliche
dello Scheletro Ospedale di Umbertide, Umbertide (PG)*

Introduzione

La malattia ossea di Paget (PBD) è un'affezione dell'osso dovuta ad alterazioni focali del rimodellamento che rendono lo scheletro incompetente sul piano meccanico, quindi facili alle deformità e alle fratture. L'osso pagetico, inoltre, è aumentato di volume: questo aspetto costituisce uno dei criteri radiologici di maggiore importanza diagnostica: esso rende conto di una temibile complicanza, vale a dire la compressione di strutture nervose che decorrono all'interno dello scheletro, quando a essere coinvolti sono il cranio o la colonna vertebrale.

L'anomalia del rimodellamento è la conseguenza di una primitiva alterazione funzionale degli osteoclasti (Oc), confinata alle sedi scheletriche che ospitano le lesioni pagetiche. Gli Oc riassorbono il tessuto osseo con voracità e in maniera afinalistica, poiché il rimodellamento dell'osso pagetico non è asservito agli obiettivi di garantire l'efficienza biomeccanica dello scheletro, né del mantenimento dell'omeostasi calcica. Sebbene gli osteoblasti (Ob) non siano malati, anche l'osteosintesi procede in maniera caotica, per cui le fibre di collagene non vengono deposte nella forma lamellare che garantisce una valida resistenza meccanica dell'osso; esse, inoltre, sono scarsamente mineralizzate.

I motivi per cui accada ciò non sono ben noti: si ammette che l'anomalia degli Oc possa essere la conseguenza di un'infezione a opera di virus lenti, come quello del morbillo. Questa ipotesi ha preso origine dal rilievo, negli Oc pagetici, di inclusioni nucleari simili a quelle dei nucleocapsidi dei virus del morbillo. Tuttavia, non è chiaro perché un'infezione sistemica debba tradursi in una patologia focale dello scheletro e perché ciò debba verificarsi solo in alcuni soggetti tra i tanti esposti a questo virus.

Non vi è dubbio che l'espressione fenotipica del PBD presupponga l'intervento di fattori genetici: questa patologia ha una prevalenza decisamente più elevata tra i familiari di primo grado di un individuo affetto (fino al 40% dei parenti di 1° grado) [1], e in alcuni nuclei familiari è stata evidenziata una penetranza di tipo AD.

In questo volume dedicato ai bisfosfonati (BF) nel Paget, vorremmo accennare agli ultimi sviluppi in tema di genetica del Paget. Perché parlare di genetica del Paget in un libro dedicato ai BF: prima di tutto perché in questi ultimi anni le conoscenze sulla genetica hanno consentito notevoli progressi sull'eziopatogenesi dell'affezione. In secondo luogo perché, nell'attività ambulatoriale, la consapevolezza che il nostro paziente ha buone probabilità di avere familiari affetti dalla stessa patologia, dovrebbe indurre a ricercarne la presenza nel nucleo familiare. Il Paget è sovente asintomatico: il rilievo di una

fosfatasi alcalina borderline potrebbe consentire di individuare un Paget prima ancora che divenga sintomatico: la comparsa di sintomi significa abitualmente lo sviluppo di complicanze, molte delle quali irreversibili con gli attuali presidi farmacologici.

È noto che gli Oc pagetici presentano una risposta esuberante a stimoli che abitualmente inducono la loro differenziazione e attivazione: ciò è stato evidenziato prima di tutto con il RANKL, cioè con la molecola che è fisiologicamente deputata a controllare la Oc-genesi [2] (Figura 1).

Il RANKL, che sta per ligando del RANK, è prodotto dagli Ob e dai loro precursori stromali: esso agisce dopo connessione con il RANK, suo specifico recettore presente nei pre-Oc e negli Oc maturi. Questa interazione dà luogo all'attivazione di vie endocellulari che inducono il caratteristico fenotipo Oc, vale a dire la capacità di aderire all'osso e la dotazione di mezzi idonei a determinare la dissoluzione del minerale e della matrice. Inoltre esse influenzano la stessa longevità degli Oc, quindi la durata della loro attività riassorbitiva (Figura 2).

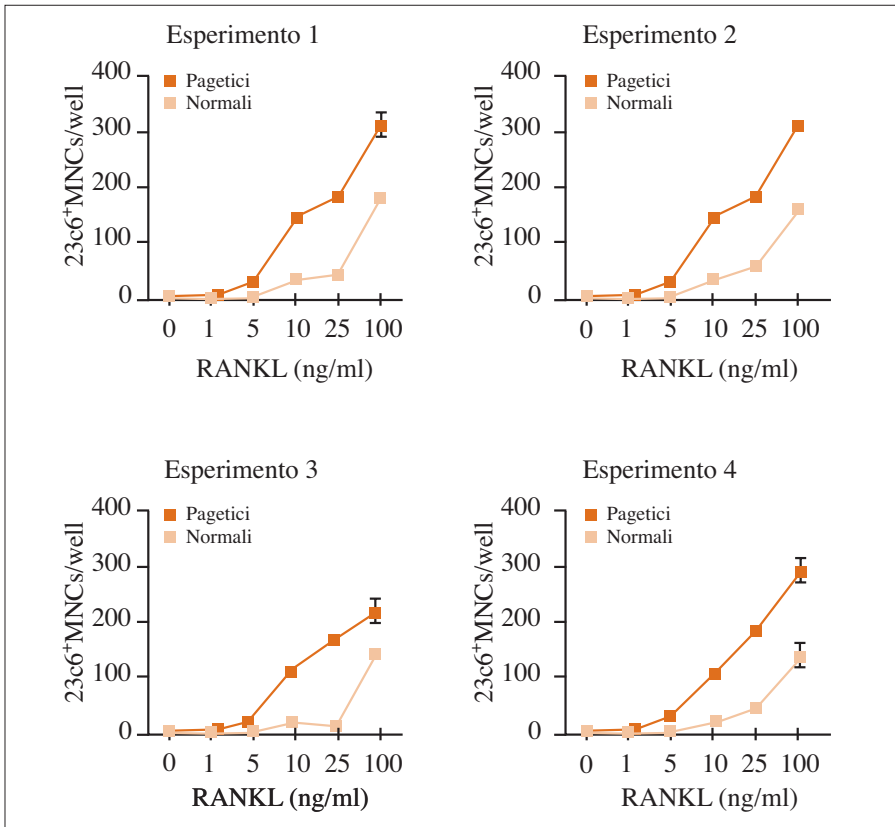


Figura 1. Produzione di osteoclasti da cellule midollari prelevate da soggetti normali (□) e pagetici (■) in risposta a concentrazioni crescenti di RANKL. Il midollo pagetico è stato prelevato da siti scheletrici affetti da malattia. Notare come la Oc-genesi risulti esaltata nei pagetici a ogni concentrazione di uno stimolo fisiologico, come quello del ligando del RANK (RANKL). ($23c6^+$ MNCs/well = N° Oc/piastra) [2]

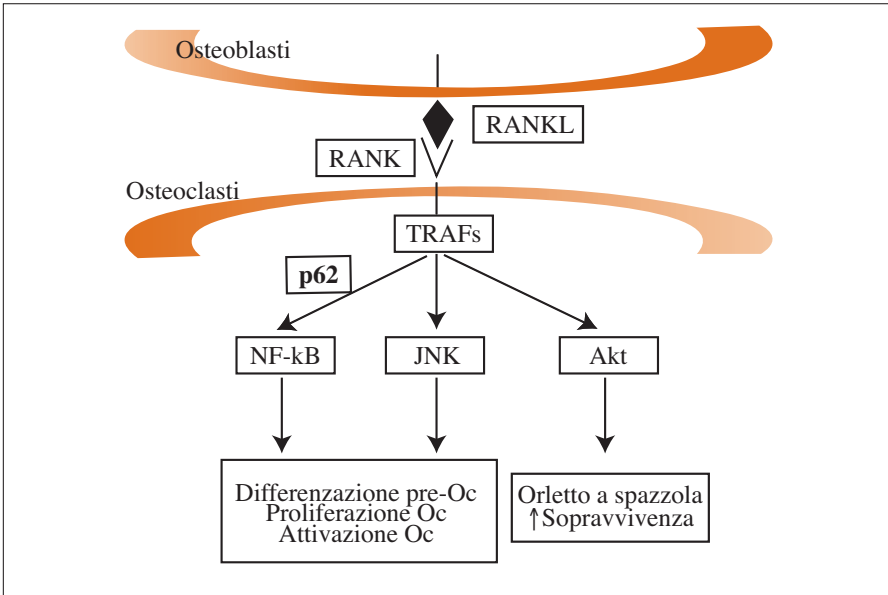


Figura 2. L'interazione RANKL-RANK provoca l'attivazione di vie endocellulari (NFκB, JNK, Akt) che determinano la trasformazione dei pre-Oc in Oc maturi e ne favoriscono l'attivazione. Anche la sopravvivenza di queste cellule viene prolungata. La proteina p62 (sequestosoma 1) è coinvolta nella trasduzione dei segnali lungo la via NFκB: un ridotto funzionamento di questa proteina si traduce in una attivazione della via NFκB e quindi della Oc-genesì.

GENETICA E PAGET

Sono state descritte numerose alterazioni genetiche associate alla PBD: di queste le più frequenti (oltre il 30% dei casi familiari di PBD) riguardano il gene che codifica la proteina p62 (locus 5q35), nota anche come sequestosoma 1 (SQSTM1) [3]. Le mutazioni sino ad oggi identificate si raggruppano per lo più attorno alla regione C-terminale della proteina, nota come dominio UBA (Ubiquitin Binding Associated domain). Le "ubiquitine" sono porzioni di proteine che funzionano come un "tavolo da assemblaggio", poiché sono in grado di legare e portare a contatto numerosi tipi di molecole, nell'ambito di processi metabolici molto differenti tra di loro, connessi al funzionamento e alla sopravvivenza delle cellule. L'UBA della proteina p62 svolge un ruolo essenziale nel funzionamento di una delle 3 principali vie endocellulari che inducono i pre-Oc ad acquisire il fenotipo Oc, la via NFκB (Figura 2).

Rassegna bibliografica

■ Identificazione di nuove mutazioni

Il lavoro condotto da Hocking e coll. [4] rappresenta uno dei più recenti studi di una nutrita serie di segnalazioni, concentrate nell'ultimo triennio, relative alla identificazione

di nuove mutazioni riguardanti il gene della proteina p62, presente nel cromosoma 5. Questo gruppo di ricerca, operante nella Università di Aberdeen, UK, segue da anni la genetica del Paget: il suo archivio (http://www.abdn.ac.uk/medicine_therapeutics/bone/bone.hti) comprende attualmente 70 famiglie, tutte di origine britannica.

Lo studio, è stato condotto in questi 70 nuclei familiari: esso ha consentito l'identificazione di 4 nuove mutazioni, tutte a carico del dominio UBA della proteina p62. In fase di discussione dei loro dati, gli Autori osservano che nell'ambito di un nucleo familiare le mutazioni sono presenti quasi esclusivamente nei soggetti colpiti dalla malattia. Il loro rilievo è molto raro in casi di Paget sporadico. Esse sono assenti in soggetti di controllo che non annoverano casi di Paget nel proprio nucleo familiare.

L'identificazione delle nuove mutazioni ha offerto l'occasione per ri-analizzare tutte le anomalie genetiche identificate sino ad oggi nelle 70 famiglie affette da Paget presenti nel loro registro. Le mutazioni a carico della proteina p62, presenti in quasi il 40% dei casi di Paget familiare, sono localizzate per lo più a carico della regione che codifica il dominio UBA (Tabella 1). Le mutazioni di questo gene sono state distinte in 2 tipi, in funzione del danno che determinano a carico della proteina mutata: quelle che danno una informazione di stop, vale a dire di mancata sintesi del dominio UBA; e quelle che invece determinano la sintesi di un dominio UBA anomalo. Queste ultime sono in genere mutazioni puntiformi e inducono la sostituzione di un aminoacido con un altro. I pagetici con alterazioni genetiche, che compromettono maggiormente la funzione del dominio UBA (mancata sintesi), hanno in genere una malattia che coinvolge un maggior numero di segmenti scheletrici e con esordio clinico più precoce [5].

Tabella 1. Caratteristiche fenotipiche dei soggetti con Paget familiare in funzione del tipo di mutazione presente. Notare come le mutazioni che causano la mancata sintesi del dominio UBA determinino una malattia a insorgenza più precoce e maggiormente aggressiva. Mod. da [4]

| Tipo di mutazione a carico di | N. di famiglie (%) | N. soggetti | Età alla diagnosi | N. ossa colpite |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------|
| Dominio UBA | 26 (37%) | 59 (47,6%) | | |
| <i>Mancata sintesi</i> | 5 (7%) | 20 (16,0%) | 51 ± 13,7 | 6,0 ± 2,7 |
| <i>Dominio anomalo</i> | 21 (30%) | 39 (31,5%) | 54 ± 9,5 | 3,4 ± 2,4 |
| Altri geni | 44 (62%) | 65 (52,4%) | 61 ± 11,6 | 2,6 ± 1,6 |
| Totale | 70 | 124 | | |

■ Familiarità della malattia ossea di Paget: uno studio olandese

L'obiettivo primario dello studio di Eekhoff e coll. [6] è stato quello di valutare l'incidenza di mutazioni a carico della proteina p62 tra i familiari di 1° grado di pazienti affetti dalla malattia di Paget, residenti in Olanda. Esso offre lo spunto per proporre una flow-

chart da utilizzare nella gestione della malattia di Paget.

Sono stati intervistati mediante questionario 295 pagetici: 18 di essi erano a conoscenza di uno o più casi di malattia di Paget nel proprio nucleo familiare. L'analisi genetica è stata eseguita in questi 18 soggetti e nel loro nucleo familiare. Un difetto genetico a carico della proteina p62 è stato trovato in 7 dei 18 pagetici (38,9%). Ciò conferma l'elevata incidenza di tale mutazione nel Paget familiare e suggerisce un suo ruolo causale nella patogenesi dell'affezione. Infatti, la prevalenza di questo tipo di mutazione è molto rara nel Paget sporadico, 15 volte più bassa, ed è assente in soggetti sani, senza storia familiare di Paget. Lo stesso difetto genetico è stato ritrovato in 34 degli 88 familiari di questi 7 pagetici con deficit della proteina p62: da notare che essi erano clinicamente esenti da malattia. Sarebbe interessante seguire nel tempo i portatori del difetto genetico per valutare quanti di essi svilupperanno una malattia ossea di Paget.

Gli Autori hanno eseguito anche la determinazione dell'ALP totale in 266 parenti dei 18 Paget con malattia familiare. L'enzima è risultato elevato (decisamente patologico o ai limiti alti del range della normalità) in 38 di essi. I soggetti con ALP elevata sono stati sottoposti a scintigrafia ossea: la stessa indagine è stata eseguita anche in familiari con ALP normale. Sono stati evidenziati 5 nuovi casi di Paget, tutti tra i soggetti con ALP elevata e con età superiore a 40 anni.

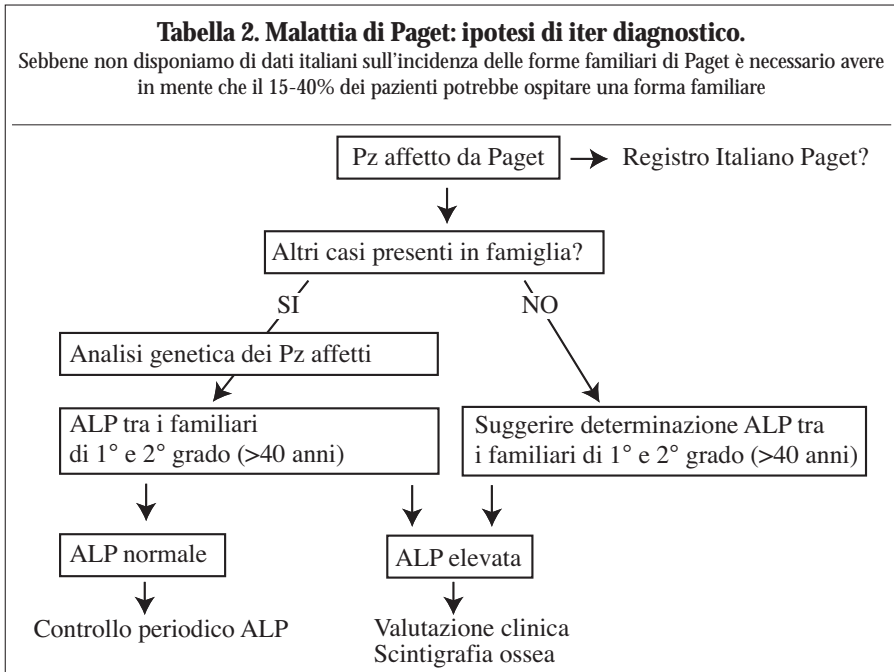
Dunque, un'indagine relativamente invasiva, come la scintigrafia ossea, se limitata ai familiari con ALP elevata consente di individuare un discreto numero di nuovi casi, del tutto asintomatici. In considerazione del fatto che la malattia di Paget, nel momento in cui si rende evidente sul piano clinico, lo fa a motivo di una complicanza, il più delle volte irreversibile con un trattamento farmacologico, uno screening tra i parenti dei soggetti affetti da malattia familiare potrebbe risultare vantaggioso, quanto meno in termini sanitari.

L'analisi di questi 2 studi consente alcune considerazioni:

- 1) L'ereditarietà svolge un ruolo determinante nella genesi della malattia di Paget. Vi sono pochi gruppi che dispongono di una casistica numerosa sul Paget familiare: dai loro dati si deduce che le forme genetiche variano dal 15 al 40% dei casi di Paget. Si calcola che il rischio di sviluppare un Paget tra i familiari di un soggetto affetto risulta aumentato di quasi 10 volte. Non disponiamo di una casistica italiana: però, stando ai dati della letteratura, dovremmo trovare almeno un caso familiare ogni 3-5 casi di Paget che giungono all'osservazione clinica.
- 2) Anche nell'ambito dello stesso nucleo familiare le mutazioni sono presenti quasi esclusivamente nei soggetti affetti da Paget. Il rilievo di queste mutazioni in casi di Paget "sporadico" è molto raro. Ciò indica che esse sono mutazioni causa di malattia: tuttavia, sono solo ipotetici i meccanismi mediante cui il possesso del difetto genetico si traduce nell'anomalia del rimodellamento del Paget.
- 3) Sebbene non vi siano studi prospettici che abbiano analizzato il rischio di sviluppare un Paget tra i soggetti del nucleo familiare sani ma portatori dell'anomalia genetica, si ritiene che questo rischio sia elevatissimo, soprattutto dopo i 40 anni di età. Pertanto, potrebbe essere utile la tipizzazione genetica dei familiari di 1° grado ed, in ogni caso, è opportuna una determinazione della fosfatasi alcalina (vedi oltre). Non è mai possibile escludere che una forma sporadica di Paget sia in realtà familiare, dal

momento che molti casi sono asintomatici. In altre parole, è possibile che un Paget sporadico sia in realtà familiare, in quanto alberga nella sua famiglia altri casi che, al momento, sono muti sul piano clinico.

- 4) Non è mai stato valutato se sia conveniente sottoporre a uno screening i familiari di un Paget sporadico: la semplice determinazione dell'ALP totale potrebbe costituire un livello adeguato per i soggetti di età superiore ai 40 anni.
- 5) Si potrebbe ipotizzare il seguente flowchart nella gestione dei pazienti pagetici (Tabella 2).



BISFOSFONATI E PAGET. LA RESISTENZA AL TRATTAMENTO

È ovvio che una malattia sostenuta in primis da un'anomala ed eccessiva attività Oc si giovi di farmaci anti-riassorbitivi, come la calcitonina (CT) e i bisfosfonati (BF): questi ultimi costituiscono oggi la migliore arma terapeutica a disposizione. In Italia l'unico BF che ha tra le sue indicazioni il "trattamento del Paget" è risedronato, 30 mg per uso orale. Nella pratica corrente, tuttavia, sono i BF per uso parenterale ad essere maggiormente utilizzati, soprattutto clodronato, pamidronato e, più di recente, neridronato.

La CT e i BF presentano un problema comune: il fenomeno della perdita di efficacia, che può affacciarsi dopo alcuni cicli di terapia attivi nel sopprimere il turnover osseo. La resistenza al trattamento anti-riassorbitivo è assai frequente con la CT. Con i BF si osserva in una percentuale variabile, attorno al 20-30% dei pazienti, ed in genere compare dopo alcuni cicli di

terapia con lo stesso agente. Il fenomeno della resistenza ai BF ha sviluppato una intensa attività di ricerca clinica sull'impiego di molecole più potenti, in grado di sopprimere di nuovo, e possibilmente normalizzare, il turnover in un Paget non più responsivo al farmaco in uso. Il mantenimento dello stato di remissione, infatti, è considerato l'obiettivo principale del trattamento, dal momento che in questo caso l'osso pagetico recupera la sua normale struttura lamellare e quindi una valida resistenza al carico meccanico [7].

■ Efficacia di risedronato e pamidronato in pazienti con malattia di Paget e resistenza a clodronato

Lo scopo del lavoro condotto da Rendina e coll. [8] è stato quello di valutare l'efficacia di 2 amino-BF, risedronato e pamidronato, nel determinare la remissione bioumorale in pagetici divenuti resistenti a clodronato. Questo gruppo di ricerca dispone di una casistica di circa 100 pagetici, tutti trattati inizialmente con clodronato (CLO) per infusione ev (300 mg/die × 5 giorni).

Nel tempo, 30 di questi pazienti sono divenuti resistenti a CLO e, quindi, inclusi nel presente protocollo. In accordo con la terminologia internazionale, gli Autori considerano resistenti i soggetti nei quali non si ottiene dopo un ciclo di terapia una riduzione dell'ALP di almeno il 50% rispetto al valore dell'enzima all'atto della diagnosi iniziale. È ovvio che una risposta positiva al trattamento non indica necessariamente il raggiungimento della remissione, se i valori di partenza dell'ALP sono molto elevati. Infatti i pagetici inclusi in questo studio non avevano mai conseguito la normalizzazione dell'ALP (remissione), nonostante in risposta ai primi cicli di CLO l'ALP si fosse ridotta del 50% o più (risposta positiva). Questa situazione è abbastanza frequente nei pagetici con interessamento di molti segmenti scheletrici, i quali hanno spesso un turnover molto elevato, come lo erano i soggetti inclusi in questo studio.

Risedronato è stato somministrato per os (30 mg/die × 2 mesi, n=15); pamidronato per infusione ev (30 mg/die × 3 giorni, posologia globale 90 mg; n = 15).

La metà dei pazienti (15), ha conseguito per la prima volta uno stato di remissione con 1 solo ciclo di terapia: 9 con il risedronato e 6 il pamidronato. Negli altri 15, nei quali non vi era stata la normalizzazione dell'ALP, è stato somministrato un secondo ciclo. A distanza di 6 mesi dalla terapia 25 soggetti su 30 erano in remissione: lo stato di remissione è stato mantenuto fino al termine dei 36 mesi di follow-up. Anche i 5 pazienti che non hanno mai conseguito la remissione hanno tuttavia avuto una consistente riduzione del turnover osseo, maggiore di quanto fosse mai stata ottenuta in precedenza con CLO. Gli Autori non hanno osservato significative differenze di efficacia tra i due N-BF. Si tratta senza dubbio di un risultato importante, sia in termini di entità di soppressione del turnover che di durata di tale effetto, soprattutto se si considera che i pazienti arruolati non solo erano resistenti a CLO, ma anche perché tale agente non aveva mai determinato uno stato di remissione.

Il fenomeno della resistenza ai BF è noto da anni: esso è stato descritto soprattutto con i BF di prima generazione, privi di gruppi aminici (NON N-BF): appartengono a questo gruppo etidronato, tiludronato e CLO: in questi pazienti si osserva abitualmente una buona sensibi-

lità passando agli N-BF. Non sono noti i meccanismi attraverso cui si instaura la resistenza al trattamento: è stato ipotizzato che l'esposizione ripetuta allo stesso agente possa indurre la selezione di un clone di Oc resistente a una classe di BF, che conserverebbe la sensibilità ad agenti operanti secondo un meccanismo cellulare differente [9]. È noto, infatti, che il meccanismo mediante cui i due gruppi di BF inibiscono l'attività Oc e provocano apoptosi di queste cellule sono differenti. Ipotesi poco sostenibile alla luce dei risultati di uno studio australiano di confronto tra 2 N-BF, pamidronato e alendronato: da esso emerge che il fenomeno della resistenza può instaurarsi anche verso gli N-BF, per esempio pamidronato (APD), e che i non-responder all'APD conservano una buona sensibilità ad agenti della stessa classe, nel caso specifico ad alendronato (ALN) [10].

■ Alendronato per os versus pamidronato ev nella malattia ossea di Paget

Nello studio condotto da Walsh [10] sono stati arruolati 72 pagetici con malattia attiva, divisi in 2 gruppi di 36: in ciascun gruppo 14 pazienti erano stati precedentemente trattati con pamidronato mentre 22 erano alla loro prima esperienza terapeutica. L'alendronato (ALN) è stato impiegato a una posologia di 40 mg/die x os per 3 mesi; pamidronato (APD) 60 mg in singola infusione ev ogni 3 mesi. Il turnover osseo è stato misurato al termine di ogni periodo di 3 mesi: i soggetti non ancora in remissione venivano sottoposti ad un secondo ciclo di terapia, e così via nel corso del 1° anno.

I pazienti mai trattati hanno mostrato una ottima sensibilità ad entrambi i BF: la percentuale di remissione è stata di circa il 90% con entrambi i farmaci. I soggetti trattati in precedenza con pamidronato hanno mostrato una buona sensibilità ad ALN (79% di remissioni), mentre sono apparsi resistenti ad APD (14% di remissioni). Nel 2° anno, questi ultimi, cioè i pazienti resistenti ad APD, sono stati sottoposti a terapia con ALN: la gran parte di essi è entrata in remissione. Dunque, stando a questo studio, la resistenza a un N-BF, come APD, può essere superata con un differente N-BF, come ALN.

Il fenomeno della resistenza ai BF è stato esaminato in uno studio disegnato ad hoc [11]: da esso emerge che la mancata risposta a un BF non è indicativa di resistenza a una classe di farmaci, come è evidente anche dallo studio australiano. Inoltre, la resistenza è indipendente anche dalla potenza anti-riassorbitiva dell'agente utilizzato: soggetti resistenti all'ALN, per esempio possono essere responsivi a tiludronato, un farmaco decisamente meno potente.

Alcune considerazioni suggerite da questi studi:

- 1) Il fenomeno della resistenza è esperienza comune nella malattia di Paget. Tuttavia, prima di abbandonare un farmaco, è necessario averne sfruttato appieno le potenzialità, il che significa ad es. aumentare la posologia di un agente se il risultato ottenuto non è stato soddisfacente con l'impiego delle dosi suggerite dagli schemi terapeutici classici. Nello studio australiano per esempio la terapia con ALN è stata proseguita oltre i 3 mesi nei soggetti non ancora in remissione (3 mesi di terapia è la durata di un trattamento considerata adeguata per la maggior parte dei pazienti). In alcuni soggetti, per esempio è stato necessario protrarre la terapia per 9 -12 mesi per ottenere lo stato di remissione. In generale, tuttavia, non sembra conveniente proseguire un ten-

tativo terapeutico che risulti inefficace dopo 6 mesi.

- 2) Poiché la gran parte dei pazienti che entra in remissione, rimane in tale condizione per un lungo periodo di tempo, a volte di molti anni, non sembra ragionevole proseguire la terapia anche una volta conseguita la remissione bioumorale.
- 3) L'obiettivo primo del trattamento deve essere la normalizzazione del turnover osseo (ALP): se questo obiettivo fallisce, è conveniente utilizzare un secondo agente, possibilmente con meccanismo d'azione differente.
- 4) I dati della letteratura sull'efficacia di BF più potenti come ibandronato o zoledronato sono ancora limitati, anche se molto promettenti. Potrebbero costituire una valida alternativa nei soggetti resistenti ad agenti più classici [12].
- 5) Nei soggetti nei quali non è possibile raggiungere uno stato di remissione anche una consistente riduzione del turnover (> 50%) può essere considerato un risultato soddisfacente. Oltretutto non è ancora accertato che la normalizzazione del turnover garantisce la regressione o, quanto meno, la mancata progressione delle complicanze croniche del Paget [13].
- 6) Non è ancora chiaro, inoltre, quali siano gli effetti dei BF sull'osso non pagetico: è verosimile, infatti, che una quota della dose somministrata venga captata dall'osso sano. Ciò, in particolare modo, nei pagetici che hanno un turnover non molto elevato o con compromissione renale. Non è disponibile un metodo che consenta di individualizzare la posologia del farmaco in funzione dell'attività di malattia e della sua estensione [14]. In ogni caso, non vi sono, a nostra conoscenza, segnalazioni di effetti indesiderati relativi per esempio a una eccessiva soppressione del turnover a livello dello scheletro non interessato dal Paget.
- 7) Non è noto se vi siano differenze d'efficacia tra Paget sporadico e familiare. In quest'ultimo, sarebbero interessanti studi volti a esplorare eventuali correlazioni tra genetica e risposta al trattamento.

Bibliografia

1. Morales-Piga AA et al (1995) Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 10: 663-670
2. Mena C et al (2000) Enhanced RANK ligand expression and responsivity of bone marrow cells in Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 105: 1833-1838
3. Laurin N et al (2002) Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 70: 1582-1588
4. Hocking LJ et al (2004) Novel UBA domain mutations of SQSTM1 in Paget's disease of bone: genotype phenotype correlation, functional analysis and structural consequences. *J Bone Miner Res* 19: 1122-1127
5. Seton M et al (2003) Analysis of environmental factors in familial versus sporadic Paget's disease of bone. The new England registry for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 18: 1519-1524
6. Eekhoff EWM et al (2004) Familial Paget's disease in The Netherlands. Occurrence, identification of new mutations in the sequestosoma 1 gene, and their clinical associations. *Arthritis & Rheumatism* 50:1650-1654
7. Meunier PJ et al (1995) Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone* 17(Suppl.): 489S-491S
8. Rendina D et al (2004) Risedronate and pamidronate in the clinical management of patients with severe Paget's disease of bone and acquired resistance to bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 75: 189-196
9. Lyles KW (2003) What is "Resistance" in Paget's disease of bone? *Arthritis & Rheumatism* 48: 2097-2099
10. Walsh JP et al (2004) A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 34: 747-754
11. Joshua F et al (2003) Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. *Arthritis & Rheumatism* 48: 2312-2323
12. Gatti D et al (1999). New bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *Drugs Aging* 15: 285-296
13. Langston AL et al (2004) Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology* 43: 955-959
14. Cremers SC et al (2003) Relationships between pharmacokinetics and rate of bone turnover after intravenous bisphosphonate (olpadronate) in patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 18: 868-875