

5. BISFOSFONATI E DOLORE

Up-to-date 2007

Luigi Di Matteo, Annamaria Verrocchio

U.O.C. di Reumatologia, Presidio Ospedaliero Spirito Santo, ASL Pescara

Introduzione

I bisfosfonati, molecole capaci di modulare il *turnover* osseo, sembrano efficaci anche nel controllo del dolore scheletrico, ma i meccanismi preposti a questa azione non sono del tutto noti e probabilmente sono differenti per forme diverse di dolore osseo, neoplastico, neuropatico, osteoporotico, flogistico.

Dolore neoplastico

La metastasi ossea provoca un'alta incidenza di fratture assiali e appendicolari ed è la causa più comune di dolore nei pazienti con neoplasia maligna. La natura multifocale, la severità, la resistenza ai trattamenti, il carattere progressivo caratterizzano il dolore neoplastico e lo differenziano dal dolore cronico cosiddetto benigno.

I bisfosfonati, potenti inibitori dell'attività e della sopravvivenza osteoclastica e del riassorbimento osseo, potrebbero per questa via alleviare il dolore neoplastico: studi clinici hanno dimostrato che circa il 50% dei soggetti con metastasi ossea da carcinoma mammario trae giovamento da tale effetto antiriassorbitivo-analgescico [1]. I bisfosfonati vanno presi in considerazione soprattutto per il controllo del dolore osseo metastatico refrattario nei soggetti con carcinoma mammario (vi è già l'indicazione all'uso dei bisfosfonati, in queste pazienti, al fine di correggere l'ipercalcemia e prevenire la perdita ossea indotta dal trattamento), della prostata e del polmone [1-4].

Dolore neuropatico

L'effetto benefico dei bisfosfonati sul dolore neuropatico è già stato valutato in alcuni studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati con placebo; essi hanno dimostrato che la terapia con bisfosfonati è efficace nei pazienti con sindrome distrofica simpatico-riflessa (RSDS) [5]; sono tuttavia ancora in corso studi per valutare il contributo delle nuove generazioni di bisfosfonati al trattamento della RSDS.

Dolore fratturativo osteoporotico

Le fratture osteoporotiche sono le fratture vertebrali più comuni; si accompagnano

spesso a dolore rachideo, limitazione funzionale e compromissione della qualità della vita. I bisfosfonati si sono dimostrati efficaci e ben tollerati nel trattamento del dolore severo legato a frattura vertebrale recente [6].

Dolore osseo flogistico

Una malattia localizzata molto dolorosa dell'osso articolare è l'iperostosi sterno-clavicolare, caratterizzata dalla scarsa risposta ai classici analgesici. Ringe e coll. [7] hanno trattato tre pazienti con malattia di lunga durata, refrattaria a tutte le terapie praticate, con ibandronato per via endovenosa (una somministrazione di 4 mg seguita da altre di 2 mg ogni 3 mesi per un anno): il trattamento ha determinato una drastica e persistente risoluzione del dolore, oltre che degli altri sintomi della malattia.

Rassegna bibliografica

■ Possibili meccanismi dell'effetto antidolorifico dei bisfosfonati. Effetto antiallodinico

I bisfosfonati di I e II generazione, non-amino e aminobisfosfonati, sono in grado di determinare analgesia in pazienti con metastasi ossee da carcinoma, osteoporosi, osteoartrosi, RSDS.

È nota inoltre l'azione antidolorifica molto rapida di alcuni bisfosfonati (pamidronato e clodronato); al contrario, in altri l'effetto analgesico si esplica solo dopo somministrazioni ripetute per alcuni giorni o settimane, e non per una singola dose [8,9]. In animali di laboratorio, tale effetto è da riferire alla loro capacità di sopprimere la nocicezione con meccanismi centrali e/o periferici [10].

Kawabata e coll. [11] hanno condotto uno studio con l'intento di indagare le proprietà analgesiche clinicamente rilevanti di etidronato, un non-aminobisfosfonato, confrontato con alendronato, un aminobisfosfonato, in un modello di artrite indotta da adiuvante nel ratto. Essi hanno supposto un coinvolgimento dei canali per il potassio ATP-dipendenti (K^+ ATP), noti per partecipare sia al meccanismo centrale sia a quello periferico del dolore.

Nell'esperimento, dopo che lo *score* di nocicezione è aumentato gradualmente fino a raggiungere un *plateau* a 3 settimane dall'induzione dell'artrite, mantenendosi stabile per le 6 settimane successive, sono stati somministrati etidronato 10 o 40 mg/kg/die sottocute, o alendronato 1 mg/kg/die sottocute, o indometacina 5 mg/kg/die per 10 giorni, circa 3 settimane dopo l'adiuvante. Nei ratti di controllo è stata somministrata la stessa quantità di veicolo (Figura 1).

Nei ratti senza artrite da adiuvante né la somministrazione singola, né quella ripetuta per 10 giorni modificano la nocicezione in risposta allo stimolo doloroso, mentre in quelli con artrite da adiuvante la somministrazione ripetuta (10 o 40 mg/kg/die di etidronato o 1 mg/kg/die di alendronato per 10 giorni) sopprime gradualmente l'allodinia, raggiungendo il massimo il 9° giorno con una riduzione del 60% del dolore. La singola dose è invece inefficace. Questa azione è annullata nel giro

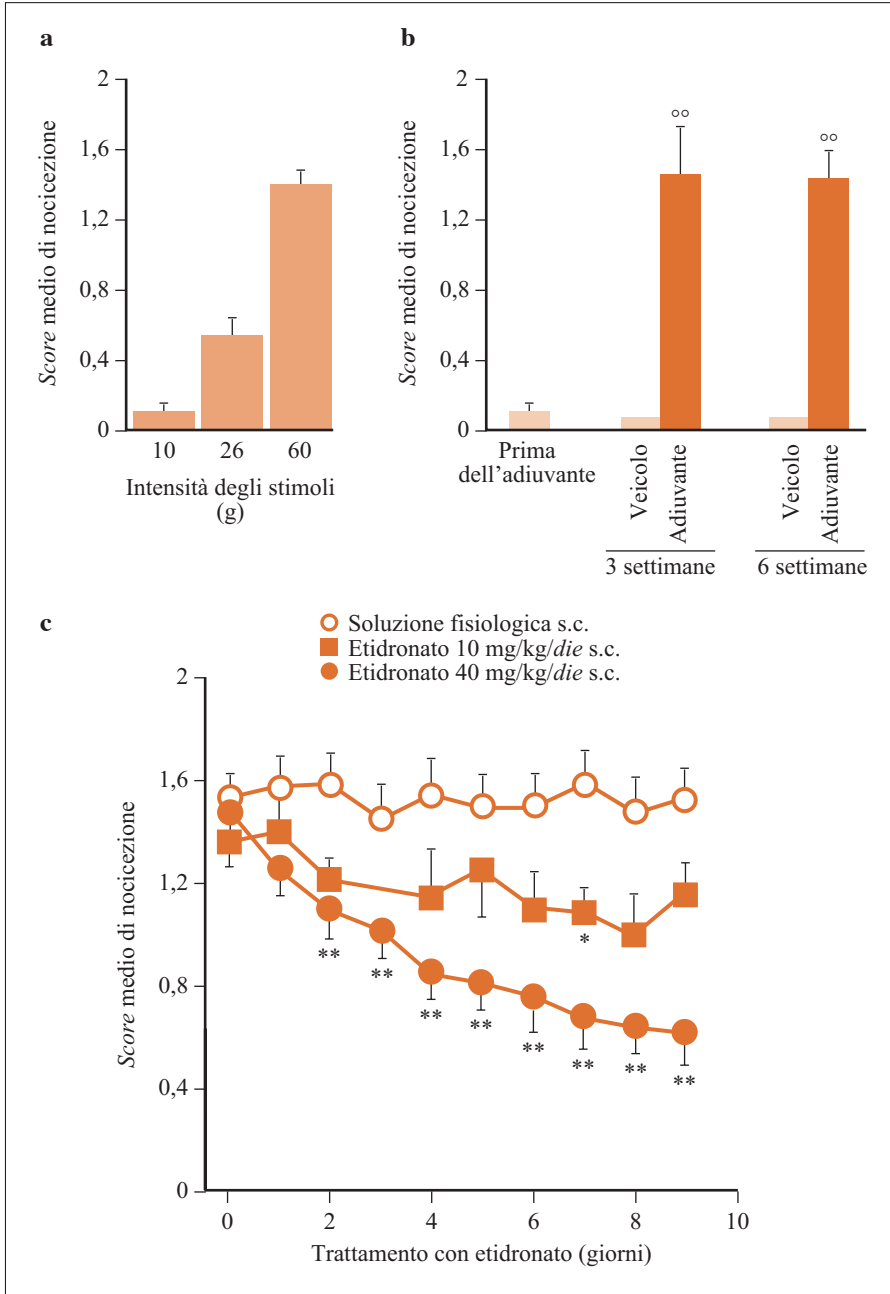


Figura 1. Sviluppo di allodinia meccanica e sua regressione con la somministrazione ripetuta di etidronato in ratti trattati con adiuvante. **a** Score di nocicezione in risposta a stimoli di diversa intensità in ratti *naïve*. **b** Aumento degli *score* di nocicezione in risposta a uno stimolo dell'intensità di 10 g in ratti con artrite da adiuvante (^{oo} $p < 0,01$ vs veicolo). **c** Soppressione dell'allodinia evocata dall'adiuvante per somministrazione sottocutanea ripetuta di etidronato (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs soluzione fisiologica) [11]

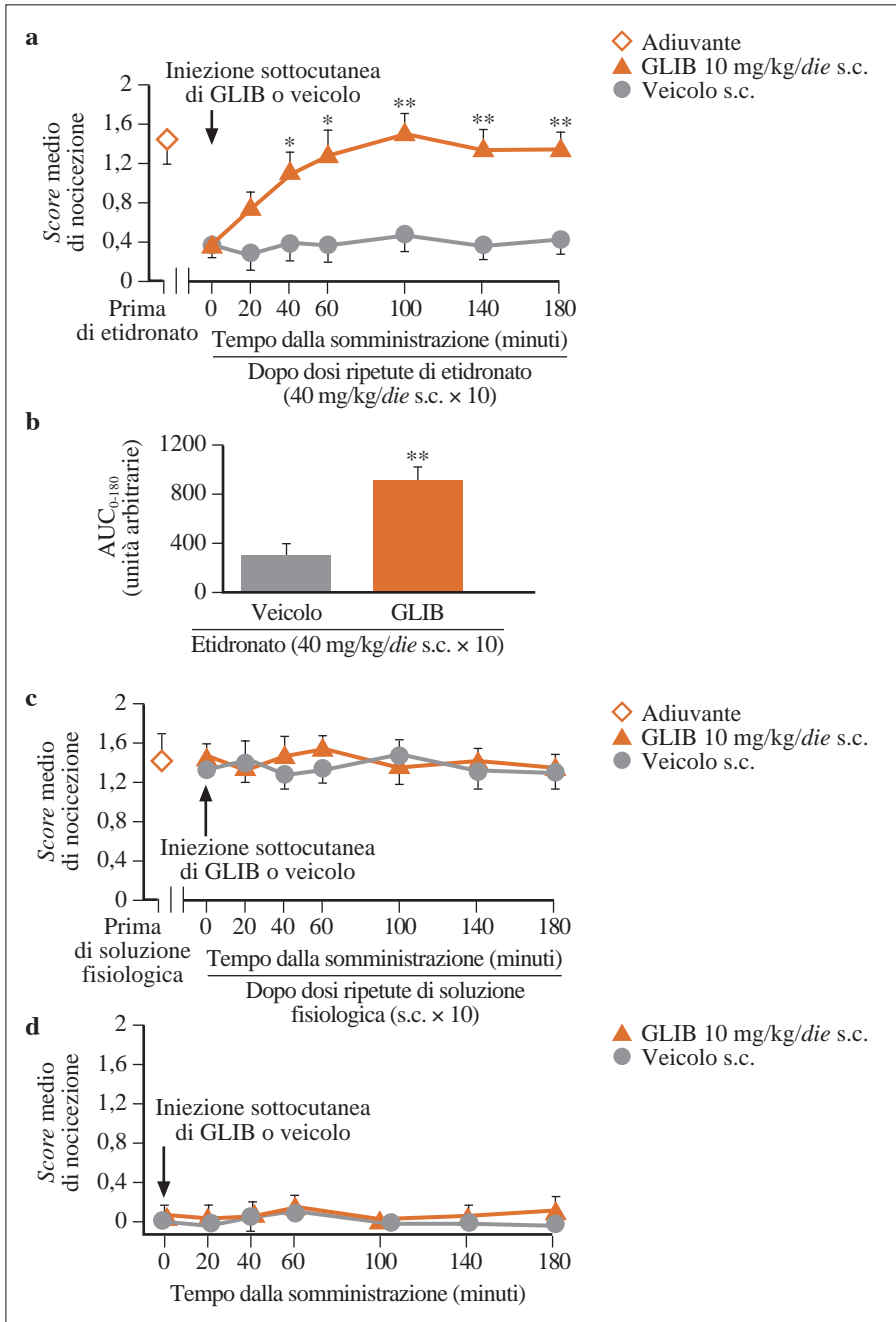


Figura 2. Effetto della somministrazione sistemica di glibenclamide (GLIB) sull'azione antiallostatica di dosi ripetute di etidronato nei ratti con artrite da adiuvante. **a,b** Ratti con artrite trattati con etidronato 40 mg/kg/die (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, vs veicolo). **c** Ratti con artrite trattati solo con soluzione fisiologica. **d** Ratti naive [11]

di un'ora (e lo *score* nocicettivo risale ai valori di partenza) dalla somministrazione sistemica o intraplantare di glibenclamide o tolbutamide, inibitori dei canali K^+ATP ; questo, tuttavia, accade solo nei ratti con artrite da adiuvante che hanno ricevuto alendronato o etidronato, e non in quelli senza artrite da adiuvante (Figura 2) [11].

Commento

Lo studio dimostra perciò che, a differenza di pamidronato e clodronato, che producono un potente effetto antinocicettivo per somministrazione sistemica o centrale [9,10], etidronato e alendronato non hanno alcuna azione antidolorifica sui ratti senza artrite; tale azione si esplica invece su quelli con artrite da adiuvante, ma solo dopo somministrazioni ripetute. Essendo nota la debole azione antinfiammatoria di queste molecole, scarsamente correlata al loro potente effetto antidolorifico, si ipotizza il coinvolgimento di meccanismi alternativi, quali la modulazione funzionale diretta e indiretta dei nervi afferenti.

Risulta inoltre diversa l'entità dell'azione antiriassorbitiva dei due farmaci rispetto a quella antidolorifica: è stato dimostrato in ratti osteoporotici che alendronato ha un effetto antiriassorbitivo 100 volte maggiore di etidronato [12,13], mentre la sua potenza antidolorifica è 40 volte inferiore [14].

Questo suggerisce che il *range* di dosi di etidronato efficaci per esplicare un effetto antidolorifico sia molto inferiore a quello necessario per l'effetto antiriassorbitivo e che le dosi attualmente utilizzate per la malattia ossea potrebbero dare indirettamente analgesia nel paziente artritico.

Lo studio dimostra inoltre l'esistenza di un coinvolgimento dei canali K^+ATP nell'estrinsecazione dell'azione antidolorifica di alendronato ed etidronato, giacché sostanze che bloccano tali canali, come glibenclamide e tolbutamide, annullano l'azione antinocicettiva dei bisfosfonati sperimentati nei ratti con artrite da adiuvante.

Tuttavia non è probabile che i bisfosfonati attivino direttamente i canali K^+ATP nel primo neurone afferente, dato che il loro effetto antidolorifico si esplica solo dopo somministrazioni ripetute per 2-10 giorni; ciò fa ipotizzare che questi composti potenzino in maniera sommativa l'azione analgesica dell'arginina (mediatore centrale del dolore), derivandone così un effetto antidolorifico ritardato [11].

■ Effetto analgesico come risultante dell'attività antifratturativa

La più comune frattura vertebrale è quella osteoporotica; essa si associa a dolore, limitazione funzionale e ridotta qualità di vita [15-17]. Il dolore cronico, in particolare, sembra contribuire alla disabilità più ancora che la presenza della frattura di per sé [18,19]. Farmaci che producono un diverso effetto antifratturativo potrebbero dar luogo a un diverso effetto analgesico.

Teriparatide, analogo della porzione 1-34 del paratormone umano, ha dimostrato di ridurre in maniera significativa il rischio di fratture osteoporotiche vertebrali e di altri siti agendo come ormone anabolizzante, stimolando cioè la formazione di massa ossea [20]. Alendronato riduce anch'esso il rischio fratturativo [21,22] e lo stesso dicasi per la terapia ormonale sostitutiva (HRT) [23].

Per quale via teriparatide, alendronato e la HRT realizzino il loro effetto analgesico è oggetto di una *review* su cinque *trial* clinici (tutti di fase 3 o 4, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e in parallelo), di cui quattro condotti su donne con osteoporosi post-menopausale da almeno 5 anni e uno su uomini con osteoporosi primaria o secondaria a ipogonadismo, per un totale di 2670 pazienti esaminati [24]. Due di questi *trial* hanno confrontato teriparatide 20 µg/die sottocute con teriparatide 40 µg/die sottocute e con placebo [25,26]; due hanno confrontato teriparatide (rispettivamente 20 e 40 µg/die sottocute) con alendronato 10 mg/die per os [27,28]; uno, infine, teriparatide µg/die sottocute + HRT con la sola HRT [29]. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto una supplementazione giornaliera di calcio (1000 mg) e vitamina D (400-1200 UI).

L'*endpoint* primario era la comparsa di nuove fratture vertebrali e/o le variazioni dei valori della BMD. I criteri di eleggibilità dei pazienti (età, numero di fratture pregresse, valori di *T-score* alla BMD femorale e lombare) erano variabili per ciascun *trial*, ma requisito indispensabile per l'arruolamento in questa metanalisi era l'assenza di altre patologie croniche invalidanti oltre l'osteoporosi.

È stato valutato l'andamento del dolore al rachide (comparsa di nuovo dolore o variazione dell'intensità del dolore già presente al basale) e il tipo di dolore è stato classificato come di qualsiasi entità, moderato/severo e severo.

L'analisi statistica dei dati per calcolare il rischio relativo di dolore al rachide è stata effettuata utilizzando il modello proporzionale multivariato di Cox; l'analisi della percentuale cumulativa dei pazienti con dolore al rachide ha impiegato il metodo di Kaplan-Meier.

I risultati della metanalisi hanno dimostrato che la presenza di dolore e il rischio relativo di dolore al rachide erano significativamente inferiori nel gruppo teriparatide rispetto ai gruppi di confronto (Figura 3).

L'analisi di Kaplan-Meier ha messo in evidenza come le curve che descrivono la percentuale cumulativa di pazienti con dolore al rachide nei due gruppi divergano in maniera significativa a partire dal terzo mese e che a 21 mesi il dato è del 16% circa nel gruppo teriparatide contro il 23,5% circa nel gruppo di confronto (Figura 4).

Commento

In assenza di evidenze di un effetto analgesico diretto di teriparatide, e in presenza di teriparatide, alendronato e HRT, trattamenti che hanno dimostrato, seppur con meccanismi d'azione diversi, di prevenire le fratture vertebrali osteoporotiche, questa metanalisi dimostra:

- una riduzione del rischio di insorgenza o aggravamento del dolore correlata con la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali per teriparatide e alendronato
- una riduzione più significativa del rischio di nuova insorgenza di dolore al rachide o di peggioramento del dolore preesistente nei soggetti trattati con teriparatide rispetto a quelli trattati con alendronato, e ancor più con terapia ormonale sostitutiva.

La maggiore efficacia di teriparatide nel prevenire il rischio di dolore al rachide potrebbe essere attribuita alla sua elevata efficacia nel prevenire il rischio fratturativo; inoltre l'azione anabolizzante che teriparatide esplica sull'osso potrebbe avere effetti sul dolore diversi rispetto a quelli correlati con l'attività antiriassorbitiva dei bisfosfonati.

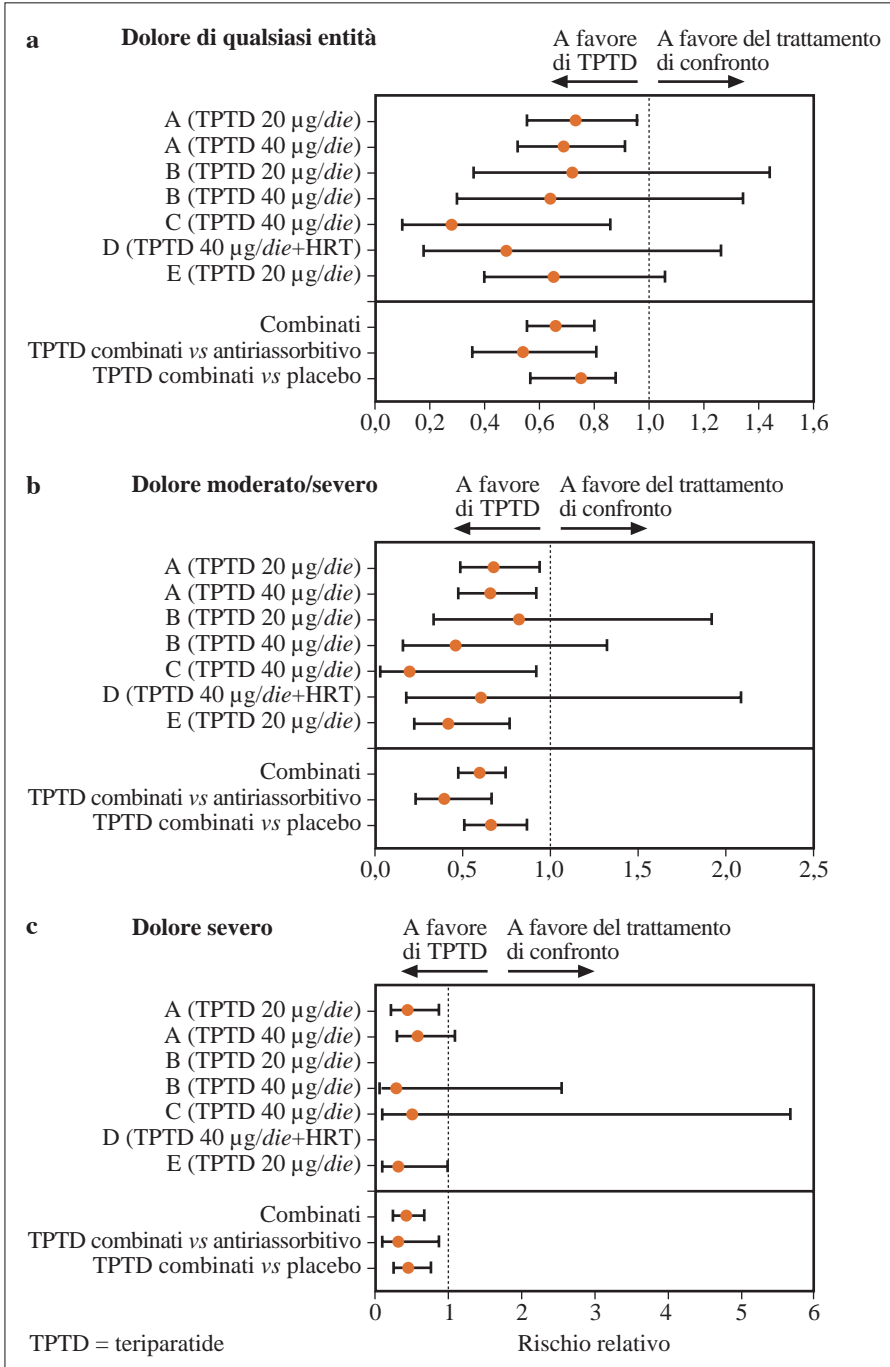


Figura 3. Rischio relativo di dolore al rachide stratificato per gruppo di trattamento e studio (A, B: TPTD vs placebo; C, E: TPTD vs alendronato; D: TPTD + HRT vs HRT) [24]

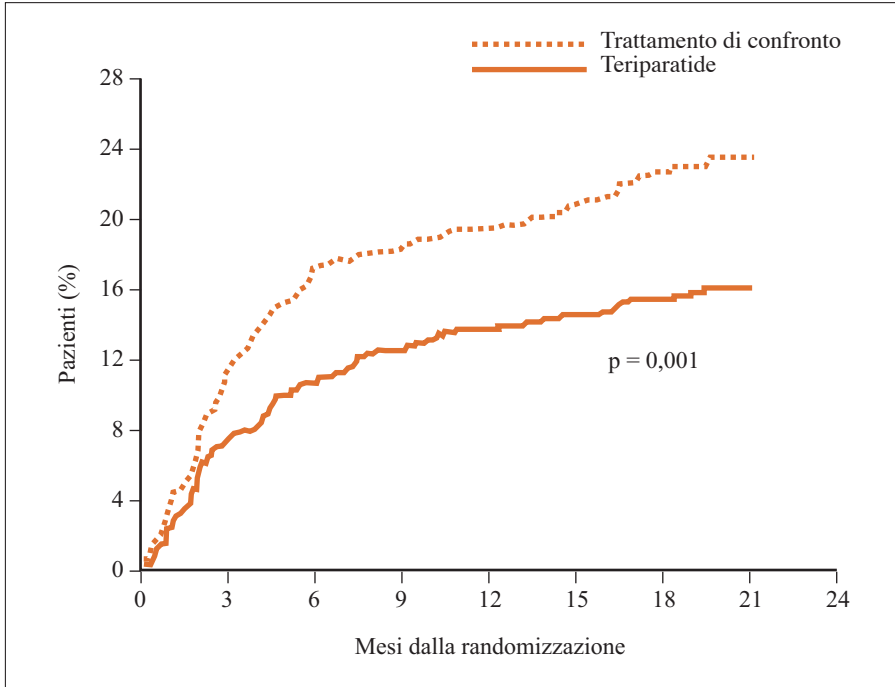


Figura 4. Percentuale cumulativa di pazienti con dolore rachideo di qualsiasi entità [24]

La HRT, pur diminuendo il rischio di fratture vertebrali osteoporotiche, presenta dati sfavorevoli per quanto riguarda il controllo delle rachialgie; il meccanismo non è chiaro e potrebbe essere legato a un aumento della lassità delle entesi o ad altri effetti secondari sull'apparato capsulo-ligamentoso [30,31].

L'analisi dei dati presentati in questo lavoro richiede, comunque, ulteriori approfondimenti; la loro conferma dovrebbe provenire da studi mirati che abbiano proprio il dolore al rachide come *endpoint* primario.

■ Bisfosfonati vs altre terapie antiosteoporotiche nel controllo del dolore

La più rilevante conseguenza clinica dell'osteoporosi è costituita dalla frattura. Le fratture vertebrali possono causare dolore al rachide, le cui caratteristiche sono "tipiche".

Blau e coll. hanno svolto una ricerca metanalitica su 14 studi che hanno valutato l'effetto antalgico della calcitonina sulle fratture sintomatiche, concludendo che il farmaco era efficace in 13 dei 14 studi, ma il dolore e la mobilità risultavano poco migliorati e si evidenziavano frequenti effetti collaterali (nausea, *flush*) [32].

Ringe e coll. hanno valutato fentanyl transdermico per il dolore fratturativo vertebrale, ma il 18% dei pazienti arruolati si è ritirato per eventi avversi e, non essendo previsto un gruppo placebo di controllo, non si sono potute trarre conclusioni [33,34].

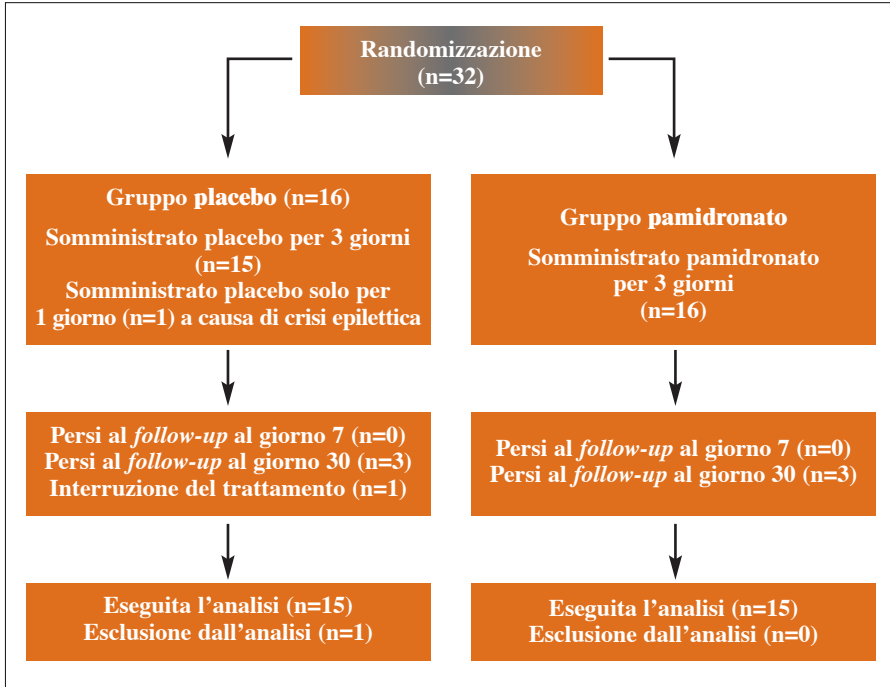


Figura 5. Studio sul trattamento con pamidronato del dolore rachideo da frattura vertebrale [6]

Legroux e coll. hanno considerato la vertebroplastica e la cifoplastica, trattamenti invasivi che possono dare sollievo al dolore, ma la cui efficacia nel lungo termine resta da valutare [35].

Rovetta e coll. hanno ottenuto buoni risultati con clodronato nel controllo del dolore acuto rispetto ad acetaminofene [36,37].

L'efficacia di pamidronato nel sollievo del dolore era già emersa da una *review* del 2002 su 30 studi controllati su 3685 pazienti con metastasi ossee da carcinoma [38]. Il farmaco si è dimostrato efficace anche nel dolore da spondilite anchilosante [39].

Nei modelli animali è stata evidenziata un'azione antinocicettiva sia centrale sia periferica che non sembra essere legata ai recettori periferici per gli oppioidi [9].

In qualità di bisfosfonato, pamidronato inibisce il riassorbimento osseo agendo sulla differenziazione e l'azione degli osteoclasti, oltre che antagonizzare IL-1, IL-6 e TNF- α [40,41]; tuttavia il meccanismo preposto all'esplicarsi dell'attività antidolorifica non è del tutto noto.

Di recente, uno studio randomizzato, controllato e in doppio cieco per studiare le proprietà di pamidronato nel controllo del dolore da frattura vertebrale è stato condotto da Armingeat e coll. [6]

Sono stati selezionati 32 pazienti di età media pari a 74 anni, di cui 21 femmine, tutti sofferenti di dolore rachideo da frattura vertebrale recente radiologicamente documentata. Sono stati costituiti due gruppi: ai pazienti del primo sono stati somministrati 90 mg di pamidronato per via endovenosa (30 mg/die per 3 giorni); a

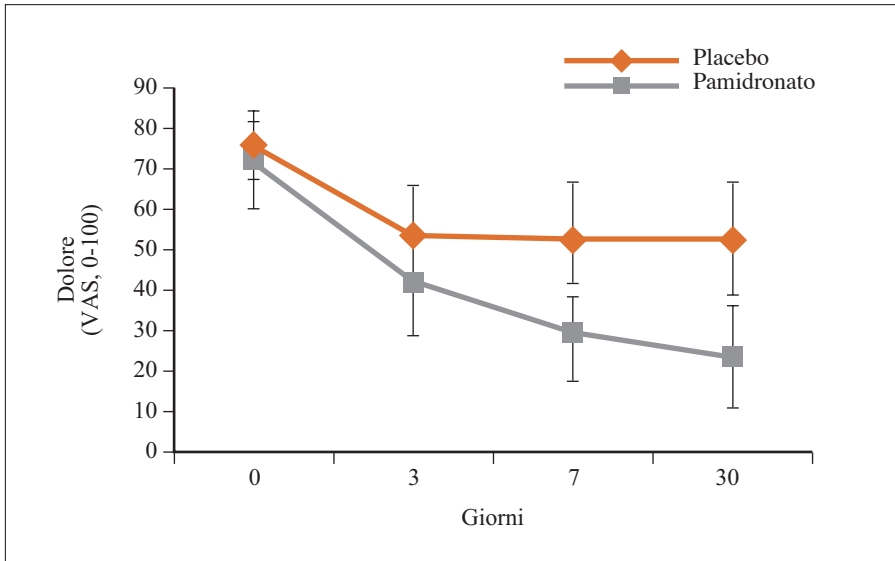


Figura 6. Andamento temporale del dolore alla VAS [6]

quelli del secondo solo soluzione fisiologica. Entrambi assumevano calcio e vitamina D e paracetamolo al bisogno (Figura 5).

L'*endpoint* primario è stato raggiunto dato che si è osservato un decremento della VAS al settimo giorno di 42 mm nel gruppo pamidronato e di 23 mm nel gruppo placebo (Figura 6); anche l'*endpoint* secondario è stato raggiunto, giacché il farmaco è stato ben tollerato.

Commento

Lo studio di Armingeat e coll. presenta diverse limitazioni: il numero dei pazienti osservati è piccolo; non si sono riscontrate differenze nella variazione del dolore a riposo tra i due gruppi (forse in relazione al fatto che il riposo di per sé allevia il dolore da frattura vertebrale); non è stata effettuata una valutazione a lungo termine; la popolazione esaminata era molto eterogenea per sesso, causa di osteoporosi e numero di fratture. Nonostante ciò, gli Autori ritengono che pamidronato possa essere meglio tollerato rispetto ai principali oppioidi, alla calcitonina e a rigide ortesi, che sia meno invasivo della cifoplastica e della vertebroplastica e che consenta di ridurre i tempi di ospedalizzazione, con un buon rapporto costo-beneficio.

In considerazione del fatto che una quota di pazienti osteoporotici, anche se trattati con adeguata terapia, può rifratturarsi [42], gli Autori propongono pamidronato come valido trattamento nella prevenzione di nuove fratture e il farmaco potrebbe perciò rappresentare, nella loro opinione, il primo gradino di un trattamento dell'osteoporosi fratturativa, che inizi con il controllo del dolore nella frattura recente e prosegua con la prevenzione di nuove fratture [43-49].

Bibliografia

1. Body JJ (2006) Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res* 12:6258-6263
2. Yuen KK, Shelley M, Sze WM et al (2006) Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006250
3. Tanaka T, Kawashima H, Kuratsukuri K et al (2006) The effect of bisphosphonates on bone metastasis of hormone-refractory prostate cancer. *Hinyokika Kiyo* 52:491-494
4. Katakami N (2006) Lung cancer with bone metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho* 33:1049-1053
5. Berthelot JM (2006) Current management of reflex sympathetic dystrophy syndrome (complex regional pain syndrome type I). *Joint Bone Spine* 73:495-499
6. Armingeat T, Brondino R, Pham T et al (2006) Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study. *Osteoporos Int* 17:1659-1665
7. Ringe JD, Faber H, Farahmand P (2006) Rapid pain relief and remission of sternocostoclavicular hyperostosis after intravenous ibandronate therapy. *J Bone Miner Metab* 24:87-93
8. Bonabello A, Galmozzi MR, Bruzzese T, Zara GP (2001) Analgesic effect of bisphosphonates in mice. *Pain* 91:269-275
9. Bonabello A, Galmozzi MR, Canaparo R et al (2003) Long-term analgesic effect of clodronate in rodents. *Bone* 33:567-574
10. Benford HL, Frith JC, Auriola S et al (1999) Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 56:131-140
11. Kawabata A, Kawao N, Hironaka Y et al (2006) Antiallodynamic effect of etidronate, a bisphosphonate, in rats with adjuvant-induced arthritis: involvement of ATP-sensitive K⁺ channels. *Neuropharmacology* 51:182-190
12. Lin JH (1996) Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18:75-85
13. Sahni M, Guenther HL, Fleisch H et al (1993) Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 91:2004-2011
14. Harada H, Nakayama T, Nanaka T, Katsumata T (2004) Effects of bisphosphonates on joint damage and bone loss in rat adjuvant-induced arthritis. *Inflamm Res* 53:45-52
15. Clark S (2002) Osteoporosis – the disease of the 21st century? *Lancet* 359:1714
16. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (1992) Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 7:221-227
17. Gold DT (1996) The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone* 18[Suppl 3]:185-189
18. Ettinger B, Black DM, Nevitt MC et al (1992) Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 7:449-456
19. Matthis C, Weber U, O'Neill TW, Raspe H (1998) Health impact associated with vertebral deformities: results from the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). *Osteoporos Int* 8:364-372
20. Watts NB, Harris ST, Genant HK (2001) Treatment of painful osteoporotic vertebral fractures with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. *Osteoporos Int* 12:429-437
21. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-1541
22. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077-2082
23. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2006) Fracture reducing potential of hormone replacement therapy on a population level. *Maturitas* 54:285-293
24. Nevitt MC, Chen P, Dore RK et al (2006) Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 17:273-280
25. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441
26. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al (2003) The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:9-17
27. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH et al (2002) A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4528-4535
28. McClung MR, San Martin J, Miller PD et al (2005) Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 165:1762-1768

29. Ste-Marie LG, Scheele WH, Jasqui S et al (2001) Effect of ly333334 [recombinant human parathyroid hormone (1-34), rhPTH(1-34)] on bone density when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy (HRT). The Endocrine Society's 83rd Annual Meeting, Denver, CO, June 20-23:abs. #OR42-5
30. Musgrave DS, Vogt MT, Nevitt MC, Cauley JA (2001) Back problems among postmenopausal women taking estrogen replacement therapy: the study of osteoporotic fractures. *Spine* 26:1606-1612
31. Brynhildsen JO, Bjors E, Skarsgard C, Hammar ML (1998) Is hormone replacement therapy a risk factor for low back pain among postmenopausal women? *Spine* 23:809-813
32. Blau LA, Hoehns JD (2003) Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Ann Pharmacother* 37:564-570
33. Ringe JD, Faber H, Bock O et al (2002) Transdermal fentanyl for the treatment of back pain caused by vertebral osteoporosis. *Rheumatol Int* 22:199-203
34. Cherasse A, Muller G, Ornetti P et al (2004) Tolerability of opioids in patients with acute pain due to non-malignant musculoskeletal disease. A hospital-based observational study. *Joint Bone Spine* 71:572-576
35. Legroux-Gerot I, Lormeau C, Boutry N et al (2004) Long-term follow-up of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Clin Rheumatol* 23:310-317
36. Rovetta G, Maggiani G, Molfetta L, Monteforte P (2001) One-month follow-up of patients treated by intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. *Drugs Exp Clin Res* 27:77-81
37. Rovetta G, Monteforte P, Balestra V (2000) Intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. *Drugs Exp Clin Res* 26:25-30
38. Wong R, Wiffen PJ (2002) Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002068
39. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA et al (2002) A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 46:766-773
40. Abildgaard N, Rungby J, Glerup H et al (1998) Long-term oral pamidronate treatment inhibits osteoclastic bone resorption and bone turnover without affecting osteoblastic function in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 61:128-134
41. Thiebaud D, Sauty A, Burckhardt P et al (1997) An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 61:386-392
42. Torgerson DJ, Sykes D, Puffer S et al (2004) Pharmaceutical treatment of symptomatic vertebral fractures in primary care. *Ann Rheum Dis* 63:853-856
43. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ et al (2003) A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 18:1121-1127
44. Boutsens Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP (2001) Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 16:104-112
45. Fuleihan Gel-H, Salamoun M, Mourad YA et al (2005) Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in premenopausal women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3209-3214
46. Kim SH, Lim SK, Hahn JS (2004) Effect of pamidronate on new vertebral fractures and bone mineral density in patients with malignant lymphoma receiving chemotherapy. *Am J Med* 116:524-528
47. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC et al (1994) Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1595-1599
48. Ryan PJ, Blake GM, Davie M et al (2000) Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. *Osteoporos Int* 11:171-176
49. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P et al (2002) Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 17:1057-1064