

7. BISFOSFONATI PER VIA PARENTERALE

Up-to-date 2007

Stefania Sella, Catia Cattelan, Sandro Giannini

Clinica Medica 1, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Introduzione

I bisfosfonati rappresentano oggi la terapia di scelta nella cura dell'osteoporosi e di altre patologie caratterizzate da ridotta massa ossea e/o incremento del *turnover* osseo quali la malattia di Paget, l'osteogenesi imperfetta, il morbo di Sudeck. I bisfosfonati orali, e in particolare gli aminobisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato), sono ampiamente utilizzati nella prevenzione e nella terapia dell'osteoporosi per la loro dimostrata efficacia nel ridurre il *turnover* osseo, aumentare la densità minerale e ridurre significativamente il rischio di fratture da fragilità [1]. Essi sono generalmente ben tollerati, ma una certa quota di pazienti presenta effetti collaterali di tipo gastrointestinale, quali gastriti ed esofagiti di grado medio-severo, che ne limitano l'aderenza alla terapia [2].

Inoltre, a causa dello scarso assorbimento intestinale (<1%), i pazienti che assumono bisfosfonati per via orale devono seguire rigide modalità di somministrazione (assunzione a digiuno, 30-60 minuti prima di colazione, mantenendo l'ortostatismo per almeno un'ora) che possono risultare scomode e compromettere la *compliance* a lungo termine e, di conseguenza, l'efficacia terapeutica. Tali prescrizioni sono di difficile attuazione in condizioni di vita reale, soprattutto in pazienti con decadimento cognitivo, in politerapia farmacologica o allettati (seppur per un breve periodo); la somministrazione orale è inoltre controindicata in pazienti con anomalie esofagee.

Queste limitazioni hanno portato alla ricerca e allo sviluppo di nuove modalità di assunzione. La somministrazione per via parenterale (endovenosa o intramuscolare) rappresenta una valida alternativa alla somministrazione *per os*, può migliorare la *compliance* al trattamento e quindi la sua efficacia. La somministrazione endovenosa intermittente si è dimostrata efficace nel trattamento dell'ipercalcemia maligna e del Paget e nel ridurre il rischio di complicanze scheletriche in pazienti con carcinoma mammario o mieloma multiplo. Evidenze scientifiche sembrano suggerirne l'efficacia anche in pazienti con osteoporosi, attraverso l'effetto di incremento della massa ossea. Sono, tuttavia, necessari studi su ampia scala che valutino in modo sistematico gli effetti della dose e dell'intervallo tra le somministrazioni dei bisfosfonati per via endovenosa sulla massa ossea e sui *marker* di rimodellamento osseo.

Rassegna bibliografica

■ **Trattamento con acido zoledronico per via endovenosa in donne in post-menopausa con bassa densità minerale ossea**

In questo lavoro Reid e coll. [3] hanno valutato gli effetti dell'acido zoledronico sulla massa ossea e sul *turnover* osseo in donne in post-menopausa con bassa densità minerale ossea. L'acido zoledronico, o zoledronato, è un potente bisfosfonato, la cui efficacia è superiore a quella di pamidronato nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica [4]. Grazie alla sua potenza sono sufficienti piccole dosi per inibire il riassorbimento osseo, sicché si possono prevedere lunghi intervalli tra una dose e la successiva.

Sono state studiate 351 donne in post-menopausa (età compresa tra 45 e 80 anni) afferenti a 24 centri in 10 Paesi. Tutte le pazienti erano in menopausa (fisiologica o chirurgica) da almeno 5 anni. Tutte avevano una densità minerale ossea (L_1-L_4) almeno 2 DS inferiore al valore medio dei giovani adulti (T -score < -2) e non più di una frattura vertebrale allo *screening*. I maggiori criteri di esclusione includevano il trattamento estroprogestinico nei 3 mesi precedenti, evidenza di osteoporosi secondaria, evidenza clinica o laboratoristica di insufficienza renale o epatica, disordini delle paratiroidi o della tiroide, concentrazioni sieriche di 25-idrossivitamina D di 15 ng/ml (37,5 nmol/l) o inferiore, pregressa storia di neoplasia, pregresso trattamento con bisfosfonati o fluoruri, attuale terapia con qualsiasi altro farmaco che influenzi lo scheletro.

All'inizio dello studio le pazienti sono state randomizzate a ricevere uno di sei trattamenti in regime di doppio cieco. Tre gruppi hanno ricevuto acido zoledronico per via endovenosa ogni 3 mesi, un gruppo alla dose di 0,25 mg, uno di 0,5 mg, e l'altro di 1 mg. Due gruppi hanno ricevuto una dose totale di 4 mg di acido zoledronico, un gruppo in singola dose all'inizio del *trial* e l'altro in due dosi di 2 mg ciascuna, all'inizio e dopo 6 mesi. Il sesto gruppo è stato trattato con placebo. Tutte le pazienti hanno ricevuto supplementi di calcio (1 g al giorno) e sono state sottoposte a esami bioumorali relativi ai *marker* di *turnover* osseo e a densitometria ossea lombare, femorale, all'avambraccio e *total body*. Le caratteristiche basali delle partecipanti allo studio sono mostrate in Tabella 1.

Tutti i gruppi trattati con acido zoledronico hanno presentato un progressivo incremento della BMD lombare nei 12 mesi dello studio, sebbene la percentuale di incremento tendesse a essere minore nella seconda metà dello studio (Figura 1a). I valori di BMD lombare raggiunti nelle pazienti trattate con acido zoledronico sono stati significativamente superiori rispetto a quelli del gruppo placebo ($p < 0,001$) e non si sono osservate differenze significative tra i gruppi trattati con zoledronato. A 12 mesi il valore medio di BMD lombare nel gruppo zoledronato era del 4,3-5,1% più alto rispetto al valore medio nel gruppo placebo, che è rimasto stabile. Anche la BMD del collo femorale è aumentata progressivamente nel corso dello studio; tutti i gruppi trattati con zoledronato hanno mostrato un simile incremento di valori, significativamente superiore rispetto al gruppo placebo (differenze del 3,1-3,5% a 12 mesi, $p < 0,001$) (Figura 1b).

Tabella 1. Caratteristiche basali delle pazienti (media±deviazione standard) [3]

Caratteristiche	Acido zoledronico					Placebo n=59
	4×0,25 mg n=60	4×0,5 mg n=58	4×1 mg n=53	2×2 mg n=61	1×4 mg n=60	
Pazienti che hanno completato lo studio	51	52	48	55	53	57
Età (anni)	64±6	64±7	65±7	63±7	65±7	64±6
Peso (kg)	60±10	62±10	61±9	63±13	62±11	63±10
Altezza (cm)	158±6	158±6	158±6	159±6	159±6	160±6
Rapporto N-telopeptide/creatinina	48±32	56±43	45±21	46±27	48±24	45±26
C-telopeptide sierico (nmol/l)	5,5±2,8	5,3±2,2	4,7±1,8	4,8±1,9	5,1±1,9	4,8±1,8
ALP ossea (µg/l)	17±8	18±6	15±5	15±5	15±6	16±7
Osteocalcina sierica	26±10	24±11	26±9	22±10	24±11	24±13
BMD (g/cm ²)						
lombare	0,74±0,06	0,72±0,08	0,73±0,06	0,73±0,07	0,73±0,08	0,74±0,07
femorale	0,70±0,09	0,71±0,11	0,71±0,09	0,72±0,09	0,74±0,11	0,71±0,08
radiale	0,43±0,05	0,43±0,06	0,43±0,06	0,43±0,06	0,43±0,06	0,43±0,06
total body	0,90±0,09	0,90±0,10	0,90±0,09	0,90±0,09	0,90±0,09	0,88±0,08

Per quanto riguarda i *marker* di rimodellamento osseo si è osservata una soppressione significativamente maggiore nelle pazienti trattate con zoledronato rispetto a quelle in placebo e non si sono rilevate differenze tra i vari regimi di trattamento con zoledronato (Figure 2,3).

La radiografia del rachide al basale e a 1 anno non ha evidenziato fratture vertebrali durante lo studio. La percentuale di eventi avversi è stata simile in tutti i gruppi attivi (Tabella 2) e significativamente maggiore nel gruppo trattato con zoledronato rispetto al placebo (45-67% *vs* 27%). Si è trattato in genere di dolore muscolo-scheletrico, nausea e febbre di lieve intensità. Molti di questi effetti si sono verificati in seguito alla prima somministrazione del farmaco. Non c'è stata evidenza di eventi avversi renali con alcun dosaggio di farmaco. Nel complesso, la percentuale di donne che si sono ritirate dallo studio a causa degli eventi avversi è stata simile nei diversi gruppi.

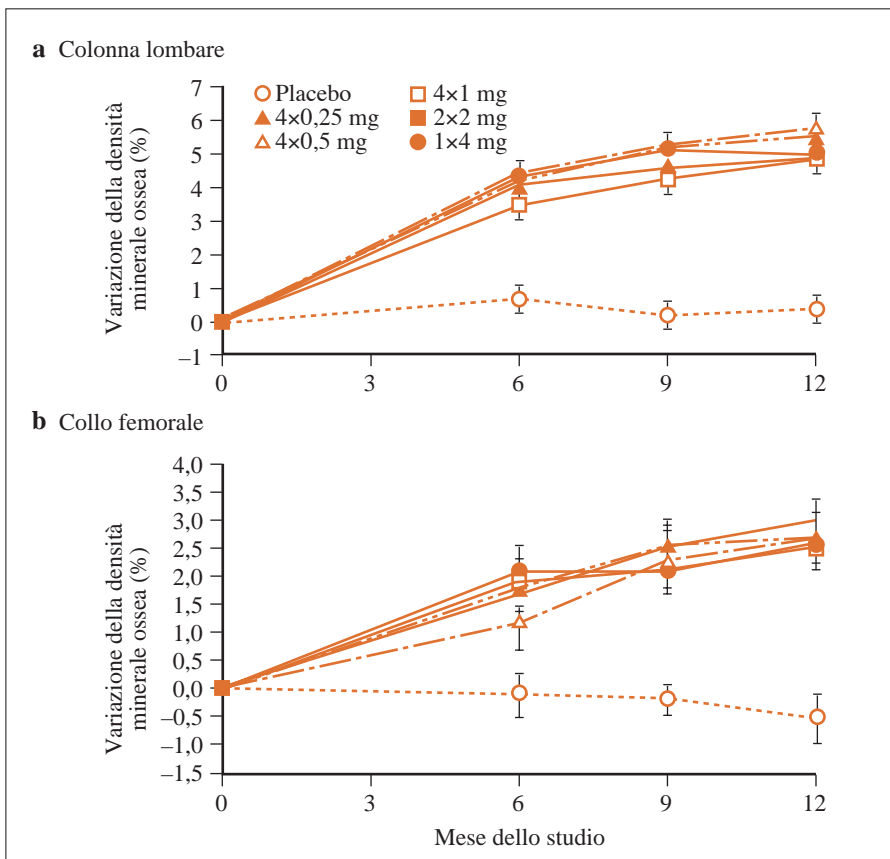


Figura 1. Effetto dei vari regimi di acido zoledronico e del placebo sulla densità minerale ossea lombare (a) e del collo femorale (b) [3]

Commento

Da questo studio emergono dati molto interessanti e promettenti sulla possibilità di somministrare un bisfosfonato a intervalli più lunghi rispetto a quelli studiati in precedenti lavori. La somministrazione endovenosa intermittente di un potente bisfosfonato, quale l'acido zoledronico, ha comportato variazioni dei *marker* di *turnover* osseo e della BMD simili a quelle osservate con l'utilizzo di bisfosfonati per via orale, con dimostrata efficacia antifratturativa. Infatti la riduzione dei *marker* a 1 anno nel presente studio è stata simile a quella osservata con 5 mg/*die* di risedronato, 2,5-5 mg/*die* di ibandronato e 10 mg/*die* di alendronato [5-7]. L'incremento della densità minerale ossea, a livello sia lombare sia del collo femorale, è stato simile a quello raggiunto con 10 mg/*die* di alendronato, con 5 mg/*die* di risedronato e con 150 mg/*die* di pamidronato [5,8,9]. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, esso è stato generalmente ben tollerato e gli eventi avversi sono stati transitori e simili a quelli osservati con altri aminobisfosfonati per via endovenosa.

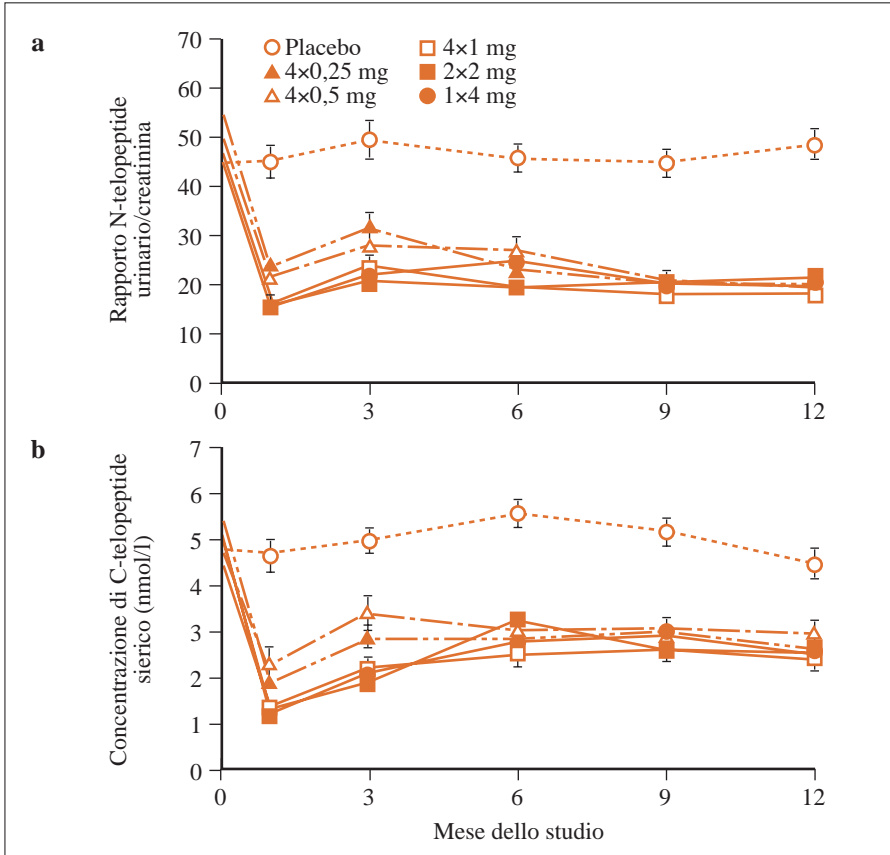


Figura 2. Effetto dei vari regimi di acido zoledronico e del placebo sui *marker* di riassorbimento osseo [3]

Sicuramente si rendono necessari nuovi studi per valutare l'effetto dell'acido zoledronico sul rischio fratturativo. Questi dati preliminari suggeriscono, tuttavia, che il farmaco sia sicuro ed efficace nel trattamento dell'osteoporosi. La somministrazione a intervalli più lunghi rispetto a quelli necessari con la terapia orale rappresenta una valida alternativa e potrà migliorare la *compliance*, e quindi l'efficacia, del trattamento.

■ Somministrazione intermittente di neridronato per via endovenosa nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale

In questo lavoro Braga e coll. [10] hanno valutato l'efficacia di un aminobisfosfonato per via endovenosa, neridronato, in pazienti affette da osteoporosi post-menopausale. Lo studio ha incluso 78 donne afferenti a due centri per l'osteoporosi di Verona, in menopausa da almeno 5 anni, di età inferiore a 80 anni e con una densità minerale ossea $< -2,5$ DS. Sono state escluse pazienti con alterazioni del meta-

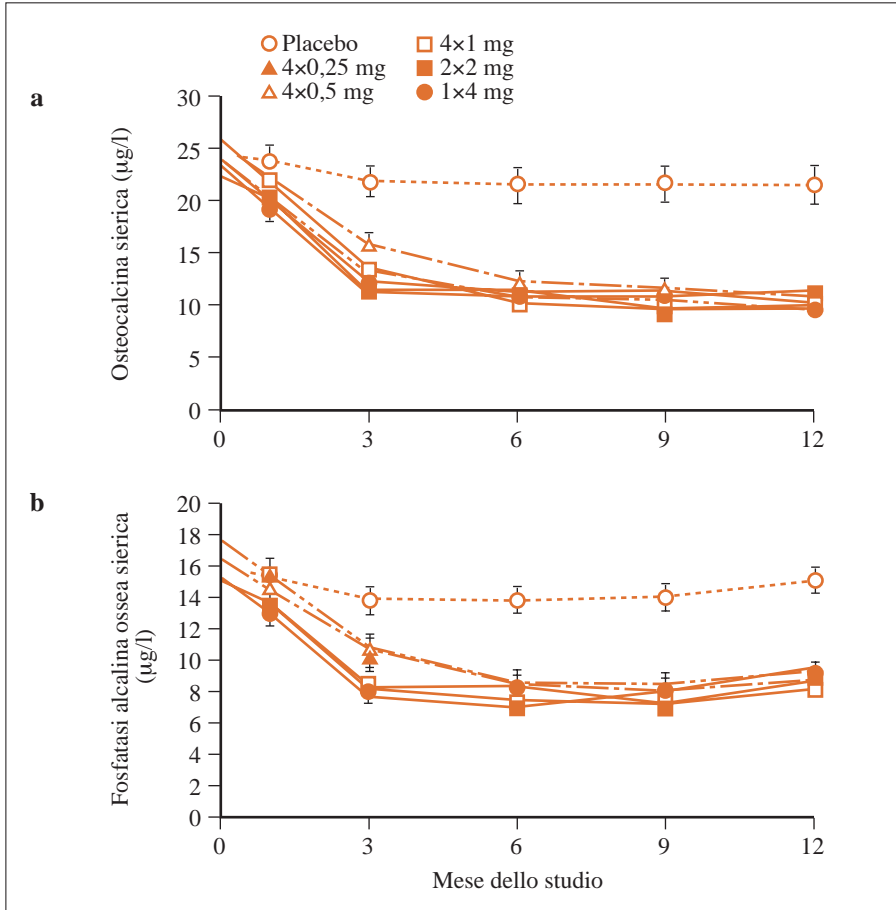


Figura 3. Effetto dei vari regimi di acido zoledronico e del placebo sui marker di neoformazione ossea [3]

bolismo osseo, patologie delle paratiroidi o della tiroide, disturbi gastrointestinali o infarto del miocardio nell'anno precedente l'arruolamento, ipertensione mal controllata o angina non trattata, creatinina sierica $>1,3$ mg/dl, malattie terminali d'organo. Inoltre sono state escluse donne in trattamento con bisfosfonati o fluoruri nei due anni precedenti, o con estrogeni, calcitonina, glucocorticoidi negli ultimi 12 mesi. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere 50 mg di neridronato per via endovenosa ogni 2 mesi per 2 anni, associati a supplementi giornalieri di calcio (500 mg) e vitamina D (400 UI), oppure solo supplementi di calcio e vitamina D. Il trattamento è durato 2 anni con un successivo anno di *follow-up* in cui tutte le partecipanti hanno ricevuto solo calcio e vitamina D. Le pazienti sono state sottoposte a esami bioumoriali relativi al rimodellamento osseo e a densitometria ossea lombare e femorale.

Le caratteristiche basali della popolazione dello studio sono mostrate in Tabella 3. In nessuna delle donne arruolate la vitamina D sierica basale era inferiore a 12 ng/ml. Tutti i soggetti del gruppo neridronato hanno completato lo studio, mentre

Tabella 2. Eventi avversi [3]

Caratteristiche	Acido zoledronico					Placebo n=59
	4×0,25 mg n=60	4×0,5 mg n=58	4×1 mg n=53	2×2 mg n=61	1×4 mg n=60	
Numero di eventi avversi	236	236	255	271	269	210
Numero di pazienti con eventi avversi (%):						
qualsiasi	52 (87)	50 (86)	50 (94)	56 (92)	54 (90)	45 (76)
mialgia	12 (20)	6 (10)	7 (13)	10 (16)	6 (10)	1 (2)
piressia	6 (10)	5 (9)	7 (13)	12 (20)	9 (15)	2 (3)
artralgia	9 (15)	8 (14)	9 (17)	15 (25)	5 (8)	9 (15)
sindrome simil-influenzale	1 (2)	4 (7)	2 (4)	10 (16)	9 (15)	4 (7)
nausea	3 (5)	4 (7)	5 (9)	6 (10)	8 (13)	3 (5)
eventi che hanno portato al ritiro dallo studio	4 (7)	2 (3)	2 (4)	2 (3)	3 (5)	1 (2)
eventi seri	4 (7)	4 (7)	7 (13)	5 (8)	6 (10)	3 (5)

Tabella 3. Caratteristiche basali delle pazienti [10]

Caratteristiche	Neridronato (n=39)		Placebo (n=39)	
	Media	DS	Media	DS
Età (anni)	63,4	8,7	65,7	6,6
Anni dalla menopausa	17,4	10,3	17,6	8,9
Altezza (m)	1,60	0,07	1,57	0,06
Peso (kg)	60,8	10,8	58,5	11,2
BMI (kg/m ²)	23,6	3,7	23,5	3,4
ALP ossea (range di normalità 7-24 µg/l)	14,9	4,7	15	3,6
CTX sierico (range di normalità 3658-5928 pmol/l)	3564	1701	3654	1277
BMD lombare (g/cm ²)	0,700	0,117	0,712	0,080
BMD collo femorale (g/cm ²)	0,590	0,107	0,585	0,093
T-score lombare	-3,41	1,09	-3,29	0,67

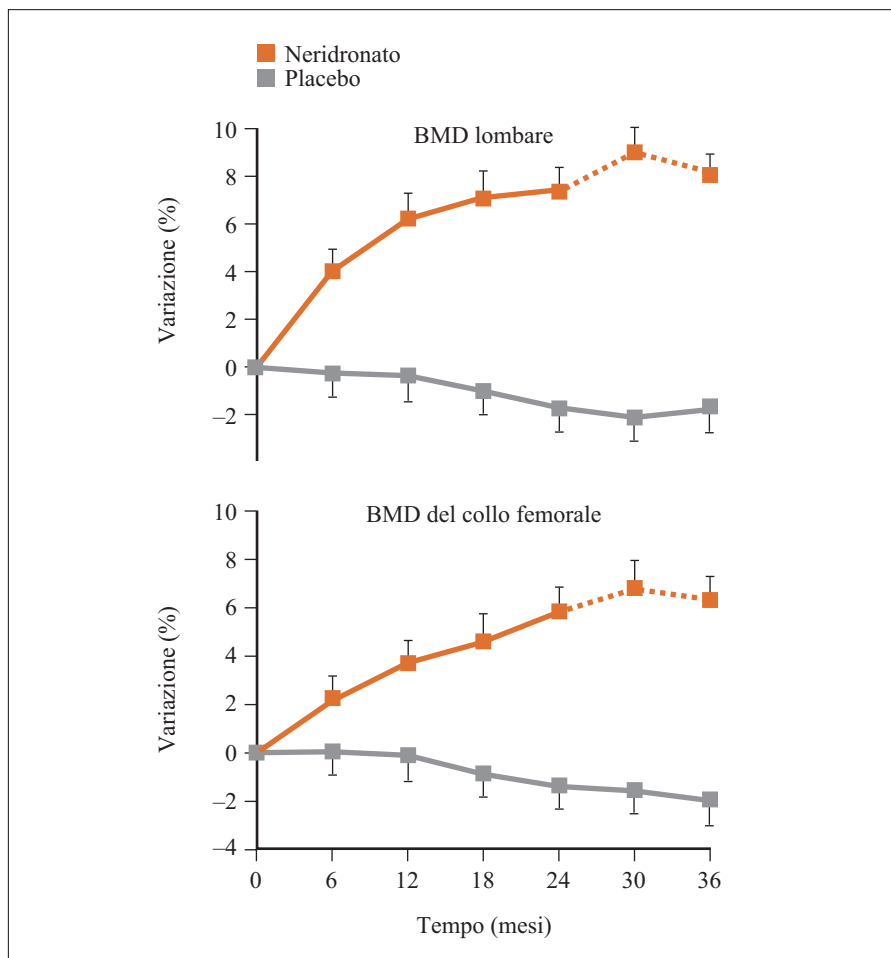


Figura 4. Variazioni della BMD lombare e del collo femorale a 6, 12, 18 e 24 mesi nel gruppo placebo e nel gruppo neridronato. Le linee tratteggiate indicano il periodo di *follow-up* [10]

4 soggetti in terapia con solo calcio e vitamina D hanno preferito passare al trattamento attivo. Neridronato è stato ben tollerato. Il 13% delle pazienti ha presentato una reazione di fase acuta, rappresentata da dolore muscolare e febbre (fino a 37,7 °C) entro 24-36 ore, verificatasi in seguito alla prima infusione di neridronato [11].

Per quanto riguarda i dati densitometrici, nel gruppo placebo non si sono osservate variazioni significative. Le pazienti trattate con neridronato hanno presentato, invece, un incremento della BMD lombare di $7,4 \pm 6,1\%$ DS e della BMD del collo femorale di $5,8 \pm 8,2\%$ DS (Figura 4) alla fine del secondo anno. Questi risultati si sono mantenuti nel successivo *follow-up* in entrambi i siti. I *marker* di rimodellamento osseo, sia di riassorbimento sia di neoformazione, si sono ridotti in modo significativo a 2 mesi dal basale, mantenendosi soppressi per tutta la durata dello studio e tornando quasi ai valori basali nel corso dell'anno successivo (Figura 5).

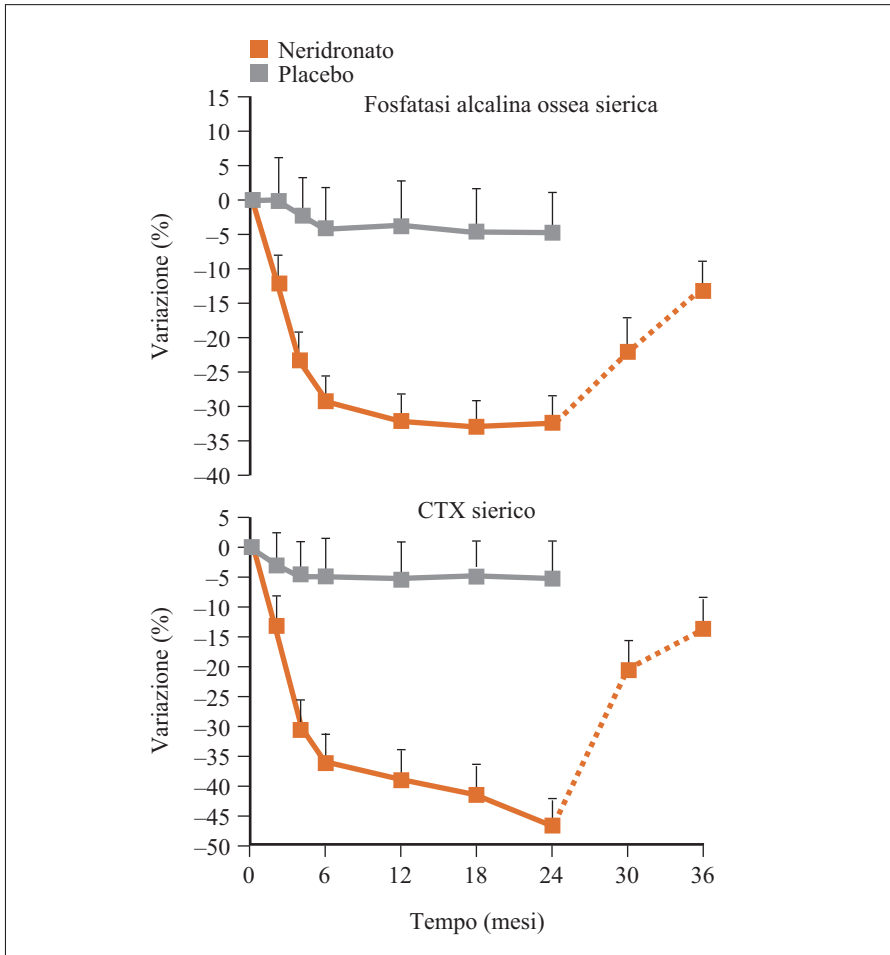


Figura 5. Variazioni dei marker di rimodellamento osseo (ALP ossea e CTX sierico) nel gruppo placebo e nel gruppo neridronato. Le linee tratteggiate indicano il periodo di *follow-up* [10]

Commento

Questo studio ha dimostrato l'efficacia di neridronato per via endovenosa sia nel sopprimere i marker di turnover osseo sia nell'aumentare la densità minerale ossea lombare e femorale. L'incremento della BMD dopo un anno di trattamento è stato simile a quello osservato con 10-20 mg/die di alendronato *per os* [8]. Le variazioni di BMD sono state apparentemente superiori a quelle ottenute con altri aminobisfosfonati intermittenti somministrati per via endovenosa. Il trattamento con zoledronato (4 mg/anno) o con ibandronato (8 mg/anno) ha indotto incrementi della BMD lombare e femorale, rispettivamente, del 5 e dell'1-3% in un anno [3,12]. Con una dose cumulativa corrispondente di neridronato (300 mg/anno) si è osservato un aumento del 6,2 e del 3,7% rispettivamente nella BMD lombare e femorale in un

anno. Tali incrementi si sono mantenuti alla sospensione del farmaco, nonostante il “rientro” dei *marker* di rimodellamento osseo.

Questo lavoro fornisce dati incoraggianti su un nuovo farmaco per l'osteoporosi, neridronato, che potrebbe aumentare la *compliance* alla terapia e quindi la stessa efficacia terapeutica.

■ Iniezioni endovenose di ibandronato in donne in post-menopausa con osteoporosi

Delmas e coll. [13] hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di ibandronato somministrato per via endovenosa ogni 2 o 3 mesi con le provate efficacia e sicurezza [14] di ibandronato orale somministrato quotidianamente, allo scopo di valutare il regime ottimale di somministrazione endovenosa. Si tratta di uno studio di non inferiorità, di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 2 anni (studio DIVA). Sono state arruolate 1395 donne, in menopausa da almeno 5 anni, di età compresa tra 55 e 80 anni, affette da osteoporosi (*T-score* medio della BMD a livello della colonna lombare [L₂-L₄] compreso tra -2,5 e -5,0). Sono state escluse pazienti precedentemente trattate con farmaci aventi effetti sull'osso, con insufficienza renale (creatinina sierica >2,4 mg/dl) o da disturbi dell'apparato gastrointestinale superiore oppure allergiche ai bisfosfonati.

Le partecipanti sono state assegnate in maniera randomizzata a uno dei quattro gruppi di trattamento: ibandronato endovena 2 mg ogni 2 mesi + placebo *per os* 1 volta/*die*; ibandronato endovena 3 mg ogni 3 mesi + placebo *per os* 1 volta/*die*; ibandronato *per os* 2,5 mg/*die* + placebo endovena ogni 2 mesi; ibandronato *per os* 2,5 mg/*die* + placebo endovena ogni 3 mesi (gli ultimi 2 gruppi sono stati riuniti in uno solo nell'analisi statistica). Era inoltre previsto un supplemento quotidiano di 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D.

Le valutazioni dello studio comprendevano: variazioni della BMD lombare dopo 1 anno (parametro di efficacia primario); variazioni della BMD del femore prossimale (femore totale, collo e trocantere), percentuale dei BMD *responder* (percentuale di pazienti la cui BMD lombare o femorale risulta superiore o uguale alle misurazioni basali) dopo 1 anno e variazione del C-telopeptide del collagene di tipo I, *marker* di riassorbimento osseo (parametri di efficacia secondari). Il profilo di tollerabilità è stato valutato sulla base degli eventi avversi segnalati. Le caratteristiche basali delle partecipanti allo studio sono mostrate in Tabella 4.

In tutti i bracci di trattamento per via endovenosa sono stati osservati aumenti di BMD a livello della colonna lombare (5,1% nel gruppo a infusione bimestrale e 4,8% in quello a infusione trimestrale) superiori all'incremento prodotto dal trattamento orale (3,8%). Entrambi i regimi endovenosi si sono dimostrati non inferiori al trattamento quotidiano e sono inoltre risultati superiori in efficacia al regime orale ($p < 0,001$). L'incremento di BMD del femore prossimale (femore totale, collo femorale e trocantere) è risultato simile nelle pazienti riceventi ibandronato per via endovenosa, e anche in questo caso l'aumento è maggiore di quello osservato con il regime orale ($p < 0,05$ per tutti i confronti a eccezione del regime endovena bimestrale *vs* orale quotidiano al collo femorale) (Figura 6). La percentuale di donne che

Tabella 4. Caratteristiche basali delle pazienti [13]

Caratteristiche	Ibandronato ev 2 mg ogni 2 mesi	Ibandronato ev 3 mg ogni 3 mesi	Ibandronato <i>per os</i> 2,5 mg/ <i>die</i>
Età (anni)	66,5	65,6	65,5
Peso (kg)	64,08	63,92	63,41
Altezza (cm)	158,1	158,1	158,4
BMI (kg/m ²)	25,648	25,623	25,276
Anni dalla menopausa	19,3	18,2	18
BMD lombare (g/cm ²)	0,747	0,739	0,746
<i>T-score</i> lombare	-3,3	-3,3	-3,3
BMD femore prossimale (g/cm ²)	0,744	0,733	0,736
<i>T-score</i> femore prossimale	-1,909	-1,989	-1,978
Prevalenza fratture (%)	41,8	43,2	43,7
CTX sierico (ng/ml)	0,50	0,49	0,51
25(OH)D sierica (ng/ml)	25,22	24,33	24,58

ha fatto registrare aumenti della massa ossea lombare e femorale ≥ 0 è risultata significativamente superiore nella popolazione trattata per via endovenosa rispetto a quella trattata *per os* ($p < 0,01$). In tutti i gruppi di trattamento sono state osservate marcate diminuzioni dei livelli sierici di CTX già dopo 2 o 3 mesi. L'entità delle riduzioni dopo 12 mesi nei tre regimi è paragonabile. Tutti i regimi di ibandronato sono stati in genere ben tollerati e l'incidenza di eventi avversi è stata simile in ognuno di essi. Si è trattato in genere di dispepsia, dolore addominale, artralgia, sindrome simil-influenzale. Sebbene bassa, l'incidenza della sindrome simil-influenzale è più elevata nei gruppi riceventi il trattamento per via endovenosa (5,1% nel gruppo a infusione bimestrale, 4,9% in quello a infusione trimestrale e 1,1% in quello in terapia orale), si presenta nell'80% dei casi solo dopo la prima iniezione, ha un'intensità di grado lieve-moderato, una breve durata (≤ 7 giorni) e una risoluzione spontanea.

Commento

Dal lavoro di Delmas e coll. emerge che entrambi i regimi di somministrazione endovenosa studiati sono in grado di determinare aumenti densitometrici sovrapponibili, e anche superiori, a quelli ottenuti con un trattamento orale giornaliero (2,5 mg/*die*) di dimostrata efficacia antifratturativa, mentre la riduzione dei *marker* di *turnover* osseo risulta sovrapponibile [14]. Con somministrazioni di ibandronato per via endovenosa a dosaggi inferiori a quelli utilizzati nello studio DIVA si sono

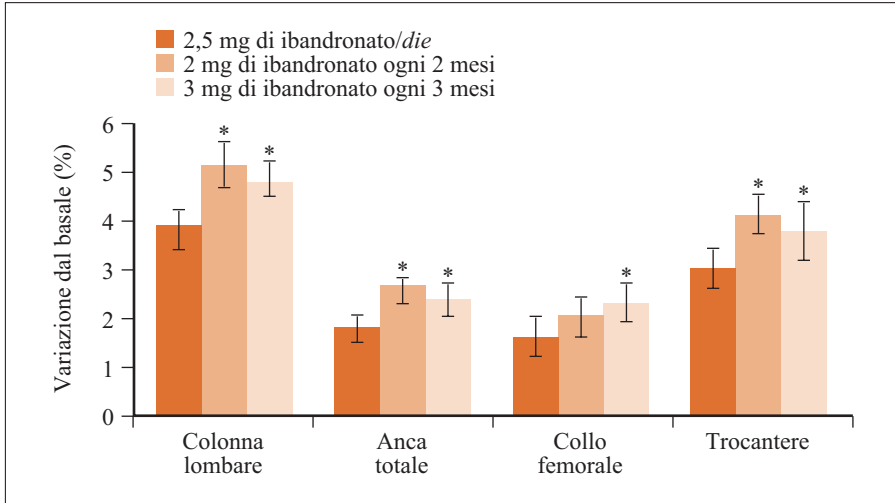


Figura 6. Variazioni medie della densità minerale ossea lombare e femorale dopo un anno di terapia con ibandronato (* $p < 0,05$ vs 2,5 mg di ibandronato/die) [13]

osservate solo riduzioni modeste del *turnover* osseo, e quindi incrementi subottimali di BMD a livello della colonna lombare e diminuzioni non significative del rischio di frattura vertebrale [15]. Tali effetti sono infatti dipendenti dalla dose del farmaco somministrata anziché dalla frequenza di somministrazione [16]. Circa il prolungamento temporale dell'azione di ibandronato, è verosimile che a questo contribuisca la sua elevata affinità per i cristalli di idrossiapatite nelle aree di intenso riassorbimento osseo.

Per quanto attiene il profilo di sicurezza del farmaco endovena, esso risulta generalmente ben tollerato; in particolare, non sono state rilevate compromissioni della funzionalità renale, a differenza di quanto indotto con l'impiego cronico per via endovenosa di altri bisfosfonati [17]. I dati di efficacia e sicurezza emersi dallo studio DIVA, uniti alla riduzione della frequenza di somministrazione e all'abolizione dell'osservanza di rigide modalità di assunzione orale, rendono ibandronato per via endovenosa una promettente alternativa terapeutica.

Bibliografia

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-1541
- Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R et al (1987) The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 41:326-331
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al (2002) Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 346:653-661
- Major P, Lortholary A, Hon J et al (2001) Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 19:558-567
- Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) 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* 282:1344-1352

6. Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C (1996) The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 19:527-533
7. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E et al (1994) Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1693-1700
8. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al (1995) Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 333:1437-1443
9. 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
10. Braga V, Gatti D, Colapietro F et al (2003) Intravenous intermittent neridronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 33:342-345
11. Adami S, Bevilacqua M, Brogгинi M et al (2002) Short-term intravenous therapy with Neridronate in Paget's disease. *Clin Exp Rheumatol* 220:55-58
12. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H et al (1997) Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 103:298-307
13. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al (2006) Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 54:1838-1846
14. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C et al (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-1249
15. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH 3rd et al (2004) Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 34:890-899
16. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C et al (2004) Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone* 34:881-889
17. Bounameaux HM, Schifferli J, Montani J-P et al (1983) Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1:471