

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Estudio multicéntrico para evaluar la efectividad y seguridad de una presentación de alendronato de sodio en cápsulas de gelatina blanda (Neobon 70®), en el tratamiento de osteoporosis posmenopáusicas

Juan José Jaller¹, William Otero², José Fernando Molina³, Renato Guzmán⁴,
Rubén Darío Mantilla⁵, Noemí Casas⁶, Luis Alberto Ramírez⁷, Carlos Caballero⁸,
Enrique Hasbún⁹, Susy Manotas¹⁰, Humberto Espinosa¹¹, Lucy Teresa Abdala¹²,
Oscar Uribe¹³, Federico Silva¹⁴

Resumen

Objetivos: el objetivo del estudio fue evaluar la respuesta al tratamiento y seguridad del alendronato de sodio en una presentación de cápsulas blandas de gelatina (Neobon 70®), en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis u osteopenia.

Métodos: estudio clínico multicéntrico abierto a un año de tratamiento en mujeres postmenopáusicas. Las pacientes fueron asignadas a recibir 70 mg cada semana de alendronato sódico en presentación de cápsulas de gelatina blanda. Los desenlaces primarios fueron la densidad mineral ósea medida por DEXA y el valor plasmático del C-Telopéptido. La condición ósea fue evaluada por

densitometría al inicio del estudio, al mes 6 y a los 12 meses de tratamiento. La resorción ósea fue evaluada por los niveles de C-Telopéptido basal, a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento. Como desenlace secundario se evaluó la presentación de eventos adversos secundarios.

Resultados: el estudio incluyó 146 mujeres reclutadas en diez centros de consulta externa de reumatología en cuatro ciudades de Colombia, que tuvieran diagnóstico de osteoporosis u osteopenia. La media de edad fue de 67±8 años (rango entre 45,7 y 92,8 años), y el promedio de tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia fue de 16±7,8 años. Treinta pacientes (20,54%) tenían

1 Director Científico Centro de Reumatología y Ortopedia. Barranquilla – Atlántico.
2 Reumatólogo, Instituto de Reumatología y Rehabilitación Bucaramanga –Santander.
3 Internista Reumatólogo, Clínica Las Américas, Medellín –Antioquia.
4 Medicina Interna Reumatología, Jefe de Inmuno-Reumatología. Departamento Medicina Interna-Clínica Saludcoop.
5 Reumatólogo Clínica Cayre. Bogotá D. C.
6 Médico Internista, Reumatóloga Universidad Nacional, Clínica Cayre, Bogotá D. C.
7 Médico Internista, Reumatólogo, Jefe Sección Reumatología, Universidad de Antioquia –Medellín.

8 Médico Internista, Reumatólogo, Profesor Asistente Universidad del Norte, Barranquilla –Atlántico.
9 Ginecólogo, Obstetra, Clínica La Asunción. Barranquilla –Atlántico.
10 Ginecóloga, Obstetra, Infertilidad, Clínica Bautista, Clínica la Asunción.
11 Ginecólogo, Obstetra, Oncólogo, Centro Médico Aries, Clínica Bautista, Clínica la Asunción, Barranquilla.
12 Ginecóloga, Obstetra, Infertilidad, Clínica Bautista, Clínica la Asunción.
13 Médico internista, Reumatólogo, Profesor Sección de Reumatología, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia –Medellín.
14 Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca –Santander.

Recibido para publicación: julio 21/2006
Aceptado en forma revisada: agosto 31/2006

una historia de fracturas previas. Al mes 12 de tratamiento se observó una reducción clínica y estadísticamente significativa en el nivel del C-Telopéptido (basal 0,53, tercer mes 0,22, sexto mes 0,17 y al año 0,17, $p < 0,00001$). Adicionalmente, se observó una mejoría estadísticamente significativa con el tratamiento en los valores del T-score a nivel de vértebras lumbares L2-L4 (basal -2,57, al sexto mes -2,27 y -2,29 al año), en el cuello de fémur (basal -2,37, al sexto mes -1,98 y al año -1,99), en el trocánter (basal -1,95, al sexto mes -1,55, y al año -1,41) y en la cadera (basal -1,73, al sexto mes -1,6 y -1,57 al año). También se observó mejoría en los parámetros de densidad mineral ósea, con un incremento de 2,3% a nivel vertebral lumbar y 2,59% en cadera. No hubo cambios en la densidad mineral ósea a nivel de cuello de fémur y trocánter. Estos cambios son similares a los observados con otras presentaciones de alendronatos y bifosfonatos. Como eventos adversos relacionados, solo se observó en el 8,2% la presencia de síntomas dispépticos, vértigo en el 3,4%, cefalea en el 2,7% y estreñimiento en el 1,4%.

Conclusiones: estos resultados muestran que la presentación de alendronato sódico en cápsulas de gelatina blanda produce una gran mejoría en los parámetros evaluados por la densitometría y en el C-Telopéptido en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis u osteopenia, y es una presentación farmacológica segura en mujeres jóvenes y de mayor edad.

Palabras clave: osteoporosis posmenopáusica, alendronato, densitometría ósea, marcadores de resorción ósea.

Summary

Objectives: the purpose of this study was to evaluate the response to treatment and safety of Sodium Alendronate in a soft gelatin capsules presentation (Neobon 70®), in a postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia.

Methods: open multicenter clinical trial during one year was conducted in postmenopausal women. The patients were assigned to receive 70 mg of Sodic Alendronate in a soft gelatin capsule presentation, once time per week. The primaries endpoints were the bone density mineral measured

by DEXA and the C-telopeptide serum level. The bone condition was evaluated by basal bone densitometry, 6 and 12 months. The bone resorption was evaluated by basal C-telopeptide serum levels, to 3, 6 and 12 months. The secondary endpoint was the presentation of secondary adverse events.

Results: the study included 146 patients recruited in 10 rheumatologic clinical centers in Colombia, with diagnosis of osteopenia or osteoporosis. Mean aged was 67 ± 8 years (range 45.7 to 92.8 years) and the mean duration of menopausal time was 16 ± 7.8 years. Thirty patients (20.54%) had a history of previous fracture bone. At month 12, a statistically significant reduction from base line in mean of C-telopeptide serum level was observed (basal 0.53, 3 month 0.22, 6 month 0.17 and 12 month 0.17, $p < 0.00001$). In addition, there was a clinical and statistically significant improvement in the T-score with the treatment in lumbar vertebrae L2-L4 (basal -2.57, 6 month -2.27 and 12 month -2.29), femur (basal -2.37, 6 month -1.98 and 12 month -1.99), trochanter (basal -1.95, 6 month -1.55 and 12 month -1.41), and in hip (basal -1.73, 6 month -1.6 and 12 month -1.57). Also it was observed an improvement in the parameters of bone density of 2.3% at lumbar vertebral level and of 2.59% in hip. No significant changes were observed in a left neck femur and trochanter. These increases are similar to observed with other presentations of alendronates and biphosphonates. Among this population, only the 8.2% had dyspeptic symptoms, 3.4% vertigo, 2.7% cephalaea and 1.4% constipation.

Conclusion: these findings showed that the presentation of sodium Alendronate in soft gelatin capsules produced a greater improvement in bone markers and densitometry scores in postmenopausal women with osteoporosis and osteopenia and is a safety pharmacological presentation in young and older patients.

Key words: postmenopausal osteoporosis, sodium alendronate, bone mineral density, bone turnover markers.

Introducción

La osteoporosis es una entidad crónica y degenerativa que impacta primordialmente a la mu-

jer y en especial durante la vida posterior a la menopausia. Es reconocida en el ámbito mundial como un problema de salud pública, generador de discapacidad; se estima que aproximadamente 200 millones de mujeres en el mundo viven con osteoporosis; de este grupo, las mujeres blancas de 50 años o más tendrán un riesgo de alrededor del 40% de presentar una fractura osteoporótica durante el resto de la vida. Más del 90% de las fracturas de cadera y fracturas vertebrales en mujeres blancas mayores se atribuye a la osteoporosis¹. Las proyecciones permiten prever que estos números seguirán en ascenso puesto que las poblaciones mantienen la tendencia a aumentar su expectativa de vida y siguen envejeciendo².

La osteoporosis posmenopáusica es un desorden común caracterizado por un incremento en la resorción ósea con relación a su formación, acompañado de una elevada tasa de recambio óseo que produce un aumento en el riesgo de fracturas³. La medición de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y el fémur proximal utilizando la técnica de absorciometría de doble haz de fotones con rayos X (DEXA) es una forma segura y reproducible de valorar el riesgo de fractura en la mujer posmenopáusica⁴. Con este método, la osteoporosis se define como el hallazgo de una DMO con más de 2,5 desviaciones estándar (DS) por debajo de la DMO promedio de la población joven sana⁵. Estos criterios han sido utilizados a nivel mundial con fines epidemiológicos, de investigación clínica y de tratamiento.

La terapia antiresortiva con bifosfonatos es la más recomendada para reducir el riesgo de fracturas secundarias a osteoporosis, puesto que produce aumento de la masa ósea y disminuye el remodelado óseo. Los bifosfonatos, análogos sintéticos de los pirofosfatos, actúan fundamentalmente induciendo apoptosis de los osteoclastos lo que se traduce en una inhibición de la resorción ósea⁶. Diversos estudios clínicos han demostrado que el efecto sobre la disminución del riesgo de fractura se puede comenzar a observar al año de tratamiento con estos medicamentos. El alendronato, un aminobisfosfonato, es un potente inhibidor específico de la resorción ósea mediada por osteoclastos, favoreciendo el aumento de la densidad del hueso. La eficacia clínica de este medicamento, sustentada por los estudios FIT I y II,

establece una reducción del 54% en el riesgo de fractura durante el primer año de tratamiento⁶.

El objetivo del estudio fue evaluar la respuesta de densitometría y de marcadores de resorción ósea de mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis u osteopenia, tratadas durante un año con alendronato sódico 70 miligramos en una presentación de cápsulas blandas de gelatina. Además, se evaluó la frecuencia de eventos adversos con el uso de esta presentación.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio abierto en un brazo de tratamiento, multicéntrico, en mujeres posmenopáusicas asignadas a recibir una dosis de 70 mg. de alendronato sódico en una presentación de cápsula blanda de gelatina, una vez por semana durante un año. Se incluyeron mujeres con diagnóstico de osteoporosis u osteopenia definidos por DEXA según los criterios de la OMS y que no tuvieran tratamiento previo con bifosfonatos. Se excluyeron mujeres con historia de osteogénesis imperfecta, hiperparatiroidismo activo, uso de tibolona, mieloma múltiple o enfermedad de Paget. Adicionalmente todos los pacientes recibieron una dosis diaria de calcio (1200 mg) y vitamina D (600 UI). El estudio fue conducido de acuerdo a los lineamientos de la resolución 8430-93 del Ministerio de Salud, contó con la aprobación de los comités de ética de cada centro y las participantes dieron su consentimiento informado previo al ingreso al estudio.

A todas las pacientes se les realizó al momento del ingreso al estudio una DMO por DEXA central (densitometría de fotón dual, DPX Alpha, versión 1.15, Lunar ®.) y una determinación de C-Telopéptidos que sirvieron como parámetros basales.

Como desenlaces primarios se definieron los cambios en la DMO evaluada por densitometría ósea a los 6 y 12 meses de tratamiento y los valores plasmáticos de C-Telopéptido (C-T) a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento. La evaluación del desenlace secundario se realizó a través de la frecuencia de eventos adversos. Las densitometrías y el análisis del C-T fueron realizados en centros independientes a los investigadores del estudio.

Se calculó un tamaño de muestra de mínimo 124 mujeres, con base en el método para encontrar di-

ferencias del 30% entre el promedio del valor del C-telopéptido inicial y el final, poder del 80%, un error tipo I del 5%, a dos colas. El tamaño final de la muestra corregido por pérdidas se estableció en 146 mujeres.

El análisis estadístico descriptivo fue realizado de manera independiente al equipo de investigadores y se fundamentó en la prueba de Shapiro-Wilk para establecer la normalidad en la distribución de las variables, promedios y sus medidas de dispersión e intervalos de confianza del 95%. Para establecer diferencias se utilizó la prueba t de Student o la de los rangos sumados de Wilcoxon. Para diferencias entre dos proporciones se utilizó el Chi cuadrado. Se estableció un nivel de significancia significativo mínimo del 5%.

Resultados

Se reclutaron 146 mujeres en diez centros ambulatorios de cuatro ciudades de Colombia. La edad promedio de las participantes fue de 68 ± 8 años, con un rango establecido entre 45,7 y 92 años. Al 83,5% de las participantes se les diagnosticó osteoporosis de acuerdo con los criterios por densitometría y al 24,5%, osteopenia. Las características generales de la población incluida se muestran en la tabla 1.

La media del tiempo transcurrido desde la menopausia hasta el momento del ingreso al estudio fue

Tabla 1. Características generales de la población.

	Promedio \pm DS	IC 95%
Edad	68 ± 8	65,9-69,5
Tiempo de menopausia	$16 \pm 7,8$	13,9-18,8
Presión arterial sistólica	$125,7 \pm 16$	122,8-128,6
Presión arterial diastólica	$77,9 \pm 7,4$	76,5-79,2
Índice de masa corporal	$25,9 \pm 4,4$	25,2-26,8

de $16 \pm 7,8$ años. El 37,8% de la población tenía sobrepeso (IMC superior a 25 e inferior a 30), y el 14,3% era obesa (IMC superior a 30).

Los antecedentes médicos más frecuentes fueron hipertensión arterial, osteoartrosis, hipotiroidismo y la diabetes mellitus (Figura 1). Treinta pacientes (20,54%) tenían una historia previa de fracturas; la localización más frecuente fue en miembros superiores (50%) y vertebrales (26,6%). Otros factores asociados fueron los hábitos de vida sedentaria en el 40,1%, historia familiar en primer grado para osteoporosis, baja ingesta de lácteos en el 36% y poca exposición a la luz solar en 29,3%. El 15,7% tenía antecedente de tabaquismo, 9,1% bajo peso y sólo el 3,7% expresó ingesta diaria de alcohol. Estos datos fueron obtenidos por formularios autoadministrados.

Los medicamentos concomitantes utilizadas con mayor frecuencia fueron medicamentos antihipertensivos (24%), calcio (11,26%), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (9,85%), hormona tiroidea (7%), ASA (7%), otros analgésicos diferentes a los AINES (5,1%), antiácidos (5,1%), hipolipemiantes (5,6%), hipoglicemiantes (4,2%). Sólo seis mujeres consumían algún tipo de glucocorticoide para el tratamiento de patologías como artritis reumatoide y EPOC entre otras.

La evaluación de los C-T basal fue en promedio de 0,53 ng/ml.. Se observó una clara disminución desde los tres meses de inicio del tratamiento (0,22) frente al valor basal; el control de los seis meses mostró una menor pendiente (0,17) que se mantuvo

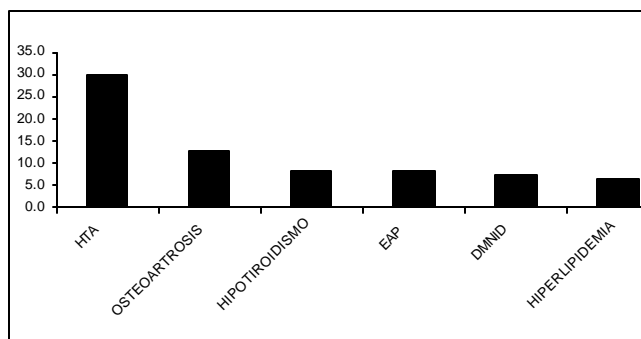


Figura 1. Antecedentes médicos frecuentes en la población de estudio.

HTA: Hipertensión arterial; EAP: enfermedad ácido-péptica; DMNID: diabetes mellitus no insulina-dependiente.

en este mismo rango al año de tratamiento (0,17). Estos valores son muy importantes y estadísticamente significativos, encontrándose un resultado entre el nivel basal y el tercer mes de ($p < 0,0001$), así como el valor del tercer mes frente a los seis meses o el año de ($p = 0,0174$) (Figuras 2 y 3). Esto significa una disminución del C-T del 58,5% al tercer mes y del 67,9% al sexto y duodécimo mes de tratamiento en comparación con el valor basal.

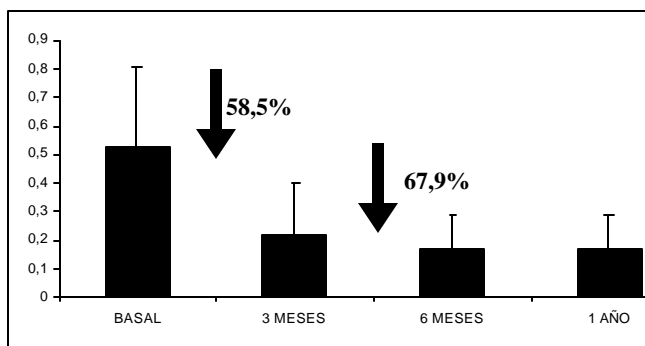


Figura 2. Comportamiento del C-Telopéptido.

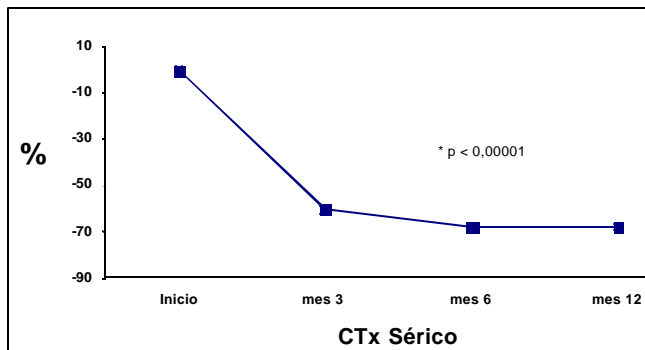


Figura 3. Disminución porcentual del C-Telopéptido.

La densidad DMO mejoró de manera significativa al mes 12 de tratamiento a nivel lumbar (2,3%) y cadera total (2,59%). Los cambios en fémur y trocánter no fueron significativos (Tabla 2).

Los valores en el T-score mejoraron significativamente a escala lumbar (basal -2,57; al año -2,29), fémur (basal -2,37; al año -1,99), trocánter (basal -1,95; al año -1,41) y cadera (basal -1,73; al año -1,57). (Tabla 3).

La adherencia al tratamiento siempre estuvo sobre el 95% en todas las visitas.

Tabla 2. Cambios en la DMO.

	Basal	6 meses	1 año
L2-L4	0,86±0,14	0,88±0,16	0,88±0,16
Fémur izquierdo	0,71±0,10	0,70±0,12	0,71±0,10
Trocánter	0,62±0,17	0,62±0,10	0,62±0,10
Cadera	0,77±0,10	0,78±0,13	0,79±0,11

Tabla 3. Comportamiento del T-score.

	Basal	6 meses	1 año
L2-L4	-2,57±0,86	-2,27±1,1	-2,29±0,97
Fémur izquierdo	-2,37±0,97	-1,98±0,93	-1,99±0,75
Trocánter	-1,95±1,07	-1,55±0,96	-1,41±0,73
Cadera	-1,73±0,87	-1,6±0,85	-1,57±0,72

Los eventos adversos más frecuentes en esta población correspondieron a síntomas dispépticos en el 8,2%, vértigo en el 3,2%, cefalea en el 2,7% y estreñimiento en el 1,4%. Sólo se retiraron tres pacientes durante el estudio (2,1%): una paciente retiró el consentimiento de manera voluntaria no inducida por eventos adversos, otra se perdió del seguimiento y una más retiró su consentimiento por la presencia de síntomas dispépticos. Ninguno de los pacientes presentó cuadros sintomáticos de hemorragias del tracto gastrointestinal.

Durante el curso del estudio ninguna de las mujeres participantes presentó fracturas.

No se observaron eventos adversos serios durante un año de tratamiento con el consumo en dosis semanal de alendronato sódico presentado en cápsula blanda de gelatina.

Discusión

La osteoporosis es una condición frecuente que afecta mujeres especialmente en etapa posmenopáusica; esta patología se caracteriza por un estado de resorción ósea aumentada, baja densidad mine-

ral y alteración de la microarquitectura ósea, lo que finalmente se traduce en un riesgo aumentado de fracturas, una mayor morbilidad y mortalidad y un mayor costo en la atención de estos pacientes. Cerca del 25% de las personas con fracturas de cadera asociada a osteoporosis mueren en el año siguiente⁷.

Por la capacidad antiresortiva que ha demostrado, la evidencia científica soporta el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con bisfosfonatos (asociados a calcio y vitamina D), convirtiéndose en medicamentos capaces de prevenir la aparición de nuevas fracturas. Actualmente son considerados como el tratamiento de elección para esta patología. El alendronato es un aminobisfosfonato inhibidor de la resorción ósea producida por los osteoclastos⁸. Diferentes ensayos clínicos han demostrado que el alendronato es un medicamento efectivo y bien tolerado⁹⁻¹¹. Los hallazgos en la literatura permiten establecer que el tratamiento con bifosfonatos reduce la incidencia de fractura entre un 50 y un 52%, incrementa la DMO y disminuye en un 60% a 70% los marcadores de resorción ósea¹².

Diferentes estudios han mostrado cómo desde el primer año de tratamiento con aminobisfosfonatos, la ganancia en DMO y la reducción en los marcadores de recambio óseo se relacionan con una importante reducción de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales^{13,14}. Por esto, estas pruebas se convierten en los mejores indicadores de la eficacia del tratamiento antiresortivo. En nuestro estudio, la determinación de los C-T mostró una disminución de este marcador en un 58,5% al tercer mes de recibir el alendronato en cápsula blanda y de un 67,9% a partir del sexto mes de tratamiento lo que muestra un comportamiento bastante similar a los observados en otros estudios en donde se utilizan los aminobisfosfonatos^{15,16}.

En relación con los cambios observados en la densidad mineral ósea se encontró un incremento significativo al mes 12 de tratamiento tanto a nivel lumbar (2,3%) como en la cadera total (2,59%). Al igual que con los marcadores de resorción, los incrementos en los valores densitométricos son de una magnitud similar a la encontrada en otros estudios¹⁷.

Nuestros resultados proporcionan evidencia que soporta la efectividad del uso de alendronato en una

presentación de cápsula blanda de gelatina, en dosis de 70 mg una vez por semana.

El diseño abierto en un solo brazo de estudio permite obtener evidencia de un medicamento con una eficacia ya comprobada, el cual se prueba en una presentación diferente, como es el caso de las cápsulas blandas de gelatina. Sin embargo, indudablemente está limitado por la falta de un brazo comparador.

Un punto importante es que este estudio se realizó en mujeres con un promedio de edad avanzado (67,8 años) y un tiempo de posmenopausia prolongado (16,7 años).

La osteoporosis es una enfermedad que requiere tratamiento por tiempo prolongado y por esta razón es importante observar la adherencia de los pacientes al tratamiento. En el caso de la osteoporosis los tratamientos son usualmente abandonados por los eventos adversos, especialmente los relacionados con el tracto gastrointestinal, la frecuencia de ingesta de la medicación, la falta de conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes, el control inadecuado de los médicos sobre sus pacientes y el curso relativamente asintomático de la enfermedad y también por factores relacionados con el costo de los fármacos^{18,19}. Pese a todas estas circunstancias, el cumplimiento de la terapia ordenada durante el curso del estudio fue del 95% con un porcentaje de abandono de solo el 2,3%: cifras muy buenas si se comparan con otros estudios similares^{19,20}, aunque hay que tener en cuenta que la adherencia a los tratamientos durante los ensayos clínicos es superior a la observada en la vida real.

Los bifosfonatos han sido relacionados con la aparición de síntomas del tracto gastrointestinal como dispepsia, dolor epigástrico, náuseas, vómitos y úlceras. Además, en el grupo de mujeres posmenopáusicas las comorbilidades son muy frecuentes, lo que usualmente lleva al uso de múltiples fármacos que producen manifestaciones dispépticas. Estas condiciones que limitan el uso a largo plazo de los bifosfonatos pueden ser minimizadas con una adecuada vigilancia de la prescripción del medicamento²¹⁻²³. En nuestro estudio el 8,2% de la población presentó síntomas dispépticos. No se presentaron casos de hemorragia de vías digestivas

y sólo una paciente se retiró del estudio a causa de este tipo de eventos adversos. Con relación a los eventos adversos este estudio es igualmente comparable con otros estudios en donde se evalúa la seguridad gastrointestinal, presentando tasas de manifestaciones gastrointestinales similares incluso a las dosis mensuales de bifosfonatos²⁴.

Conclusiones

Los resultados muestran que el tratamiento con alendronato sódico, en una dosis semanal de 70 mg, administrado en cápsula blanda de gelatina, produce una mejoría en los parámetros de densitometría ósea evaluada por DEXA, así como en la resorción ósea medida por C-T, en mujeres con osteoporosis u osteopenia. Si bien en este estudio no se utiliza un comparador, los cambios a los seis meses y al año de tratamiento observados en las densitometrías y los C-TX son similares a los encontrados en otros estudios con otra forma de alendronato sódico. Además, el bajo porcentaje de eventos adversos y la ausencia de eventos serios permiten concluir, también, que el alendronato sódico en cápsulas blandas de gelatina es una presentación segura.

Adicionalmente, se concluye un esfuerzo multicéntrico de iniciativa propia, que genera experiencia en el desarrollo de estudios propios.

Agradecimientos

Estudio patrocinado por Laboratorios Gynopharm.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

- Zizic TM. Pharmacologic prevention of osteoporotic fractures. *Am Fam Physician* 2004; 70: 1293-1300.
- Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003; 81(9): 646-656.
- Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 736-746.
- Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 1898-1900.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Kanis JA, Borgstrom F, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16: 581-589.
- Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 462-466.
- D. Brixner. Assessment of the Prevalence and Costs of Osteoporosis Treatment Options in a Real-world Setting. *Am J Manag Care* 2006; 12: S191-S198.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Mine HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate of bone mineral density and incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443.
- Fassebender WJ, Stumpf UC, Jockenjoel F. Pharmacotherapy of osteoporosis: evidence-based clinical practice. *Med Klin* 2006; 101 Suppl 1: 173-177.
- Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, et al. Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the Fracture Intervention Trial. *J Bone Min Res* 2004; 19: 1250-1258.
- Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cumming SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *The Fracture Intervention Trial. Osteop Int* 2005; 16: 842-848.
- Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummins SR, Genant HK, Nevitt MC, et al. Large increases in bone mineral density are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheumatol* 1999; 42: 1246-1254.
- Washnich RD, Millar PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 231-236.
- Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-1592.
- Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 720-726.
- Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. *Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Bone* 1999; 24: 237-244.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, 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: 2077-2082.
- Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28: 151-173.
- Dwney TW, Foltz SH, Bocuzzi SJ, Omar MA, Kahler AH. Adherence and persistence associated with the pharmacologic treatment of osteoporosis in a managed care setting. *South Med J* 2006; 99: 570-575.
- Aki S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Tuzun F, Eryavuz M, Alper S, et al. Gastrointestinal side effect profile due to the use of alendronate in the treatment of osteoporosis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 961-967.

21. Tremaine WJ, Khosla S. Bisphosphonates and the upper gastrointestinal tract: skeletal gain without visceral pain? *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1029-1030.
22. Thomson AB, Marshall JK, Hunt RH, Provenza JM, Lanza FL, Royer MG, et al. 14 day endoscopy study comparing risedronate and alendronate in postmenopausal women stratified by *Helicobacter pylori* status. *J Rheumatol* 2002; 29: 1965-1974.
23. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119: 631-638.
24. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654-661.