

Bisfosfonater

v/ Kim Brixen

Bisfosfonater er syntetiske pyrofosfat-analoger (Figur 1), som dels har stor affinitet til knoglevævet, dels er stabile molekyler, der ikke metaboliseres, og endeligt hæmmer osteoklastfunktionen og dermed har en anti-resorptiv effekt [1]. Præparaterne er i dag de mest anvendte farmaka ved osteoporose, men anvendes også ved en række andre sygdomme, hvor knogleresorptionen ønskes nedsat (f.eks. hyperkalcæmi, knoglemetastaser, myelomatose, Paget's disease, osteogenesis imperfecta og fibrøs dysplasi) og har tillige været anvendt til forebyggelse og behandling og forkalkning af bløddele i forbindelse med f. eks. columnafrakturer eller hoftealloplastik. Endelig anvendes ^{99m}Tc -mærket bisfosfonat som tracer ved knogleskintigrafi netop på grund af den store affinitet til knoglevævet.

Struktur og virkningsmekanisme

Der er tre hovedtyper af bisfosfonater (Figur 1), som adskiller sig mht. kemisk struktur, virkningsmekanisme og potens. *Aminobisfosfonater* hæmmer enzymet farnesyl-pyrophosphat-syntase (FPPS) og dermed forankringen i cytoskelettet af en række andre intracellulære enzymer [2]. Dette medfører nedsat osteoklastaktivitet og måske osteoclast-apoptose [1]. *Heterocykliske aminobisfosfonater* hæmmer også FPPS, men påvirker desuden enzymets konformation, hvilket øger effekten [1]. *Non-amino-bisfosfonater* virker bl.a. gennem indbygning i ATP, som derved omdannes til cytotoxiske ATP-analoger [1], der igen medfører apoptose af osteoklasterne. I alle tilfælde medfører den reducerede osteoklastfunktion reduceret knogleresorptionen og sekundært nedsat knogleremodellering. Herved reduceres remodeleringsrummet (de åbne resorptionslakuners samlede volumen) og knoglevævet fornyes sjældnere. Dette medfører, at mineraliseringsgraden i knoglevævet øges. Desuden reducerer den nedsatte remodelerings-aktivitet antallet af svage steder i den trabekulære knoglestruktur (såkaldte *stress risers*). Ved DXA-skanning ses stigende BMD, som især er udtryk for den ovenfor omtalte reduktion af remodeleringsrummet og den øgede

mineraliseringsgrad. Histomorfometriske undersøgelser tyder ikke på en væsentlig anabol effekt [3].

Farmakokinetik

Frisættelse af aktivt bisfosfonat sker i ventriklen og forudsætter lavt pH. Ved peroral administration optages 0,5-0,7% af den indgivne dosis. Absorptionen hæmmes ved samtidig indtagelse af føde- eller drikkevarer bortset fra vand. Præparaterne bør derfor indtages fastende om morgenen med et glas vand. For at undgå irritation af esofagus, bør patienten ikke lægge sig ned efter indtagelsen. Indtagelse af fødemidler, drikkevarer og anden peroral medicin bør udsættes 30-60 min. Absorptionen hæmmes af mælkeprodukter, antacida, calcium, jern og magnesium.

Bisfosfonaterne clearer fra blodbanen på ca. 1 time, idet ca. 25-70% af den absorberede dosis optages i skelettet, hvorfra det afgives meget langsomt (år). Den lange biologiske halveringstid gør det sandsynligt, at bisfosfonat, der frigives fra skelettet efter ophørt behandling, kan have biologisk effekt. Dette kan være en af forklaringerne på, at knogleturnover er supprimeret 1-5 år efter ophørt behandling, omend den kliniske virkning hovedsageligt udøves af den aktuelt indgivne dosis [4]. I situationer med øget knogleomsætning, optages relativt mere af den indgive dosis i skelettet. Dette er også tilfældet ved reduceret nyrefunktion. Stofferne optages af osteoklasterne ved endocytose i forbindelse med knogleresorptionen. Bisfosfonaterne udskilles uomdannet i urinen.

Klinisk effekt ved osteoporose

Blandt bisfosfonaterne, som er markedsført i Danmark, er en række (alendronat, etidronat, ibandronat, risedronat og zoledronat) i randomiserede dobbelt-blinde placebo-kontrollerede undersøgelser vist, at reducere den relative risiko for af vertebrale frakturer med 41-70 % (Tabel 1). Alendronat, risedronat og zoledronat er vist, at nedsætte forekomsten af non-vertebrale frakturer med 12-40 % og hoftefrakturer med 21-51 % (Tabel 1). Den absolutte risiko-reduktion afhænger i høj grad af den undersøgte patientpopulation.

Hos patienter med postmenopausal osteoporose øger behandling med f.eks. alendronat BMD med op til 5-9% i columna lumbalis og 2-6% i hoften ved 3 års behandling [5, 6]. Stigningen i BMD i de vigtigste RCTs ses i Tabel 2. Der er imidlertid ikke nogen tæt sammenhæng mellem stigningen i BMD og reduktionen i frakturrisiko. Når det gælder

vertebrale frakturer, forklares kun ca. 18% risikoreduktionen under bisfosfonatbehandling ved stigningen i BMD [7]. Når det gælder perifere frakturer, er sammenhængen endnu svagere (7-12%) [8].

Behandling med perorale bisfosfonaterne reducerer knogleturnover 50-60% vurderet ved biokemiske knoglemarkører [9, 10]. Effekten sætter ind i løbet af 1-9 mdr. Ved seponering efter 5 års behandling stiger knogleturnover, men denne er fortsat let reduceret efter 5 års observation [11]. Effekten af risedronat klinger hurtigere af og *turnover* er normaliseret 1 år efter seponering [12]. Ved intravenøst zoledronat supprimeres *turnover* 50-80% allerede efter 3 mdr. og turnover er fortsat nedsat omkring 50% 2 år efter en enkelt injektion [13]. Reduktionen i turnover, som den afspejles i biokemiske knoglemarkører, forklarer formentlig op til 50% af den frakturforebyggende effekt [14].

Administration

Præparaterne administreres peroralt dagligt (alendronat, risedronat), ugentligt (alendronat, risedronat), månedligt (ibandronat) eller cyklisk (etidronat). Ved intravenøs administration gives ibandronat 4 gange årligt og zoledronat 1 gang årligt.

Selv om de perorale præparater er effektive og veltolererede, så udgør *adherence* (dvs. patientens vedholdenhed med behandlingen) en betydelig udfordring, idet kun ca. 67 % af patienterne fortsat tager behandlingen efter 1 år [15, 16] (se baggrundsartiklen "Komplians ved behandling af osteoporose"). Som forventet reducerer dårlig *adherence* den frakturbeskyttende effekt betydeligt [17-19]. *Adherence* er bedre ved ugentlig end ved daglig administration [20]. Tilsvarende er *adherence* højere ved månedlig end ved ugentlig administration [21], men der foreligger endnu ikke data vedrørende *adherence* med zoledronat behandling en gang om året udenfor RCTs. Andre forhold end administrationshyppighed har måske betydning for *adherence*. I en dansk undersøgelse var der imidlertid ingen signifikant forskel på *adherence* hos patienter behandlet i privat speciallægepraksis, sygehusambulatorium eller *shared care* [22]. Tilsvarende havde sygdomsgrad, familieanamnese eller den oplevede kvalitet af information om behandlingen ingen betydning for *adherence* [22]. Holdundervisning af patienter øgede *adherence* i en randomiseret undersøgelse af "osteoporose-skole" versus "almindelig *shared care*" [16]. Biofeedback, dvs. information af patienterne om ændringerne i biokemiske knoglemarkører i starten af behandlingen, har givet konfliktende resultater [23-25].

Bivirkninger

Ved peroral indtagelse er de hyppigste bivirkninger abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi og halsbrand, men i mange af RCT har hyppigheden af disse svaret til forekomsten i placebogruppen (ca.16%)[6][26]. Ved klinisk anvendelse ses disse bivirkninger hos ca. 20-30% [27]. Erosioner eller ulcera i oesophagus ses i sjældne tilfælde i forbindelse med peroral behandling med aminobisfosfonater.

Ved intravenøs administration af aminobisfosfonat ses influenzalignende symptomer og subfebrilia i op til få døgn hos en del patienter. Dette er mest udtalt efter første indgift og skyldes formentlig øget frisætning af isopentenyl pyrophosphat (IPP), der ophobes i osteoclasterne pga. hæmning af enzymet FPPS (se ovenfor)[28]. IPP stimulerer T-celler til at frisætte TNF-alfa. Dette har imidlertid ingen klinisk betydning og kan undgås ved behandling med paracetamol. Vævstoksiske reaktioner kan ses ved paravenøst indløb. Bisfosfonater må ikke anvendes til gravide eller ammende, eller ved sværere nedsat nyrefunktion (GFR <35mL/min).

Foruden ovenstående velbeskrevne bivirkninger er der i de seneste år rejst mistanke om, at behandling med bisfosfonat kan ledsages af knoglemetaboliske bivirkninger.

Aseptisk osteonekrose i kæben kan ses hos patienter behandlet med bisfosfonat [29]. Sygdomsbilledet, der nu kaldes *bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw* (BRONJ), er meget sjældent hos patienter behandlet for osteoporose. I et tysk populationsbaseret studie [30] fandt man således 3 tilfælde blandt 780.000 behandlede patienter, svarende til <1 tilfælde pr. 100.000 patient-år. Tilsvarende fandt man i et mindre Australsk studie en hyppighed på 0.01-0.04%, men risikoen var større efter tandekstraktion (0.09-0.34%) [31]. BRONJ er derimod hyppig hos patienter med cancer, som behandles med høje og gentagne doser af intravenøse bisfosfonater. Her ses det hos op til 5%, 16% og 19% hos patienter med henholdsvis brystcancer, myelomatose og prostata-cancer ([32-34]). BRONJ er et område i mundhulen med blottet kæbeknogle (maxil eller mandibel), som ikke heler indenfor 8 uger, hos en patient behandlet med bisfosfonat (men ikke udsat for strålebehandling i området). Differential-diagnostisk må en række tilstande, som f.eks. infektion i bløddele (f.eks. HIV-associeret nekrotiserende periodontitis) eller knogle (osteomyelitis), stråleinduceret osteonekrose samt knogletumorer og metastaser, overvejes [35]. Patofysiologien bag BRONJ er ukendt, men de fleste tilfælde ses i relation til tandekstraktion eller anden kæbekirurgi. Det er uklart, hvorledes bisfosfonat bidrager til syndromet, men det er foreslået, at suppression af

osteoclast-aktiviteten, hæmmet angiogenese, toksisk effect på mukosa spiller en rolle [36]. Behandlingen af BRONJ er indtil videre empirisk, ofte vanskelig og bør varetages af kæbekirurger med særlig interesse for tilstanden [35].

Forekomsten af atypiske frakturer lokaliseret til den subtrochantære region af femur er tilsvarende sat i forbindelse med behandling med bisfosfonat [37]. Frakturerne er atypiske, fordi de opstår uden forudgående traume, kan være bilaterale, ofte giver anledning til smerter inden den kliniske fraktur, er tværfrakturer, ofte ledsaget af fortykkelse af cortex og heler langsomt. Det er sandsynligt, at der er tale om stress-frakturer. Fornyet analyse af data fra 14.195 deltagere i RCTs har ikke kunnet påvise øget forekomst i bisfosfonat-grupperne, men på grund af det lille antal subtrochantære frakturer (n=12) havde studiet ringe statistisk styrke [38]. I en dansk, registerbaseret case-control-undersøgelse var risikoen for subtrochantære frakturer øget med en faktor 1,88 (95% CI 1,62-2,17) og 3,98 (95% CI 2,62-6,05) hos henholdsvis kvinder og mænd [39]. Risikoen for hoftebrud var dog også øget (1,37 (95% CI 1,30-1,46) og 2,47 (95% CI 2,07-2,95) hos henholdsvis kvinder og mænd), hvilket formentlig forklares af, at bisfosfonat netop anvendes hos patienter med osteoporose. Denne undersøgelse omfattede ikke gennemgang af røntgenbilleder. En registerundersøgelse suppleret med gennemgang af alle røntgenbilleder fra patienter med subtrochantære femurfrakturer i Sverige 2008 fandt, at den relative risiko for atypiske femurfrakturer blandt patienter behandlet med bisfosfonat var 47,3 (95% CI, 25,6-87,3). Dette svarede dog kun til 5 tilfælde per 10,000 patient-år (95% CI, 4 til 7) [40]. Risikoen afhænger af behandlingsvarigheden og reduceres efter ophør med behandlingen. På baggrund af de foreliggende data er risikoen for atypiske frakturer meget lav og hos patienter med osteoporose vil behandling med bisfosfonat forebygge væsentligt flere frakturer end den muligvis er medvirkende til. Det er således anslået, at hver gang der forebygges 100 hoftebrud forårsages 1 atypisk brud [41].

Behandlingsvarighed

Den optimale behandlingsvarighed for bisfosfonater kendes ikke. I et dobbelt-blindt studie, hvor patienter efter gennemsnitligt 5 års alendronat-behandling blev randomiseret til at fortsætte eller ophøre med behandlingen i 5 år, så man en forsat stigning i BMD i columna lumbalis i begge grupper, men stigningen i alendronatgruppen var signifikant større end i placebogruppen. I hoften var der stabil BMD i alendronat gruppen, mens der var et signifikant

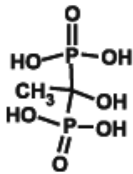
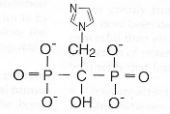
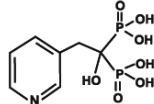
fald i placebogruppen [11]. Der var ingen forskel i forekomsten af non-vertebrale frakturer eller radiologisk opmålte vertebrale frakturer i de to grupper. Derimod var forekomsten af kliniske vertebrale frakturer signifikant reduceret (relativ risiko 0,45 (95% CI 0,24-0,85).

En pragmatisk holdning kan derfor være, at pausere alendronat efter 5 år hos patienter uden tidligere fraktur, hvis T-score er $>-2,5$. Man bør i disse tilfælde følge BMD hvert andet år og genoptage behandlingen ved faldende BMD. Der foreligger ikke tilsvarende data for de øvrige bisfosfonater, hvorfor behandlingspause med disse ikke kan anbefales på evidensbaseret grundlag.

Konklusion

Ideelt set bør farmakologisk behandling af osteoporose reducere antallet af patienter med frakturer signifikant i en eller flere randomiserede, dobbelt-blinde, placebo-kontrollerede undersøgelser. Dette er tilfældet for alle bisfosfonater markedsført i Danmark, men kun alendronat, risedronat og zoledronat har dokumenteret effekt på vertebrale, non-vertebrale og hoftebrud. Der bør endvidere foreligge en beskrivelse af målgruppen for behandlingen med en vurdering af effektiviteten i forhold til risikoprofilen. Bisfosfonater er velindicerede hos patienter med osteoporose og glucocorticoid-induceret osteopeni (se baggrundsartiklen "Glucocorticoid-induceret osteoporose"). Virkningsmekanismen bør være kendt. Dette er tilfældet for bisfosfonaterne, men det er fortsat uklart om forskelle i virkningsmekanisme mellem de tre hovedgrupper af bisfosfonater afspejler sig i forskelle i den kliniske virkningsprofil. Bivirkningsfrekvensen bør være lav. Øvre gastrointestinale bivirkninger forekommer i RCTs hos ca. 16% af patienterne, hvilket svarer til placebo, men disse bivirkninger er oftest reversible. Alvorlige bivirkninger bør ikke forekomme. Erosion i esofagus ses sjældent ved korrekt brug. *Bisphosphonate related osteonecrosis of the Jaw* og atypiske subtrochantære femur frakturer er yderst sjældne og risikoen for disse bivirkninger opvejes af den frakturforebyggende effekt.

Figur 1. Kemisk struktur og gruppering af bisfosfonaterne. Den centrale P-C-P struktur betinger stoffernes stabilitet og har måske betydning for stoffernes potens. R1-sidekæden afgør stoffernes affinitet til knoglevævet, idet nye undersøgelser dog viser, at R2-sidekæden også har betydning. R2-sidekæden er afgørende for virkningsmekanisme og potens (modificeret efter [1]).

| | | Struktur |
|-----------------------------------|-------------|--|
| Pyrofosfat | | $\begin{array}{c} \text{O}^- \quad \text{O}^- \\ \quad \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{P}=\text{O} \\ \quad \\ \text{O}^- \quad \text{O}^- \end{array}$ |
| Generisk bisfosfonat | | $\begin{array}{c} \text{O}^- \quad \text{R}^1 \quad \text{O}^- \\ \quad \quad \\ \text{O}=\text{P}-\text{C}-\text{P}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{O}^- \quad \text{R}^2 \quad \text{O}^- \end{array}$ |
| Non-aminobisfosfonater | Etidronat |  |
| | Clodronat | $\begin{array}{c} \text{O}^- \quad \text{Cl} \quad \text{O}^- \\ \quad \quad \\ \text{O}=\text{P}-\text{C}-\text{P}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{O}^- \quad \text{Cl} \quad \text{O}^- \end{array}$ |
| Aminobisfosfonater | Pamidronat | $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{O}^- \quad (\text{CH}_2)_2 \quad \text{O}^- \\ \quad \quad \\ \text{O}=\text{P}-\text{C}-\text{P}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{O}^- \quad \text{OH} \quad \text{O}^- \end{array}$ |
| | Alendronat | $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{O}^- \quad (\text{CH}_2)_3 \quad \text{O}^- \\ \quad \quad \\ \text{O}=\text{P}-\text{C}-\text{P}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{O}^- \quad \text{OH} \quad \text{O}^- \end{array}$ |
| | Ibandronat | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{O}^- \quad (\text{CH}_2)_2 \quad \text{O}^- \\ \quad \quad \\ \text{O}=\text{P}-\text{C}-\text{P}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{O}^- \quad \text{OH} \quad \text{O}^- \end{array}$ |
| Heterocykliske aminobisfosfonater | Zolendronat |  |
| | Risedronat |  |

Figur 2. Et tilfælde af *bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. Tilstanden er yderst sjælden blandt patienter behandlet for osteoporose, men ses hyppigt hos patienter med maline sygdomme behandlet med store doser intravenøst bisfosfonat. Patienten her var behandlet for myelomatose (nn, Kæbekirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, takkes for lån af billedet, Copyright xxx).

Figur 3. Atypisk subtrochantær femurfraktur.

Tabel 1. Randomiserede, placebo-kontrollerede studier af bisfosfonat-behandling hos post-menopausal osteoporose med frakturer som endemål. Kun bisfosfonater registreret og markedsført i Danmark til behandling af osteoporose er medtaget.

| Forfatter (år) | Bisfosfonat | Dosis | Deltagere | N | Varighed Mdr. | Deltagere, som fuldførte studiet % | Frakturrisiko | | | Ændringen i BMD | | Hyppighed af frakturer i placebo- gruppen % | | |
|-----------------------------|-------------|---|--|-------|------------------|--|--|-------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------|---|--------------------|-----------|
| | | | | | | | Relativ risiko eller hazard ratio (95%-CI) | | | Colum na lumba lis | Hofte (total hip) | Vertebrale | Non- vertebrale | Hofte |
| | | | | | | | Vertebrale | Non-vertebrale | Hofte | | | | | |
| Watts et al. (1990) [42] | Etidronat | Cyklisk 400 mg/dag 14 dage/3 mdr. | 1-4 VTX | 429 | 24 | 86 | 0,50 (?-?) | 0,80 n.s. | - | 4,2% | 3,5% ^c | 9,3 | 15,3 | 0,8 |
| Liberman et al. (1995) [26] | Alendronat | 5, 10, (20) mg/dag | T<-2,5 | 994 | 36 | ? | 0,52 (0,28 - 0,95) | 0,79 (0,52-1,22) | - | 8,8% | 5,9% ^c | 6,2 | 10,7 | - |
| Black et al. (1996) [5] | Alendronat | 5 (10) mg/dag | T<-2,1 og mindst et VTX | 2.027 | 36 | 88 | 0,53 (0,41-0,68) | 0,80 (0,63-1,01) | 0,49 (0,23-0,99) | 6,2% ^b | 4,7% ^d | 15 | 14,7 | 2,2 |
| Cummings et al. (1998) [6] | Alendronat | 5 (10) mg/dag | T<-1,6 uden VTX | 4.432 | 48 | 82 | 0,56 (0,39-0,80) | 0,88 (0,74-1,04) | 0,79 (0,43-1,44) | 8,3% | 3,4% | 3,8 | 13,3 | 1,1 |
| Black et al. (2000) [43] | Alendronat | 5 (10) mg/dag | T<-2,5 (post-hoc-analyse af deltagerne med osteoporose, som indgik i [5] + [6]) | 3.658 | 36-48 | 85 | 0,52 (0,42, 0,66) | 0,73 (0,61, 0,87) | 0,47 (0,26, 0,79) | - | - | 1,41-5,01 | 4,81-5,50 | 0,53-0,77 |
| Reginster et al. (2000)[44] | Risedronat | 2,5 eller 5 mg/dag | 2+ VTX | 1.226 | 36 | 58 | 0,51 (0,36-0,73) | 0,67 (0,44-1,04) | - | 7% | 0,5% ^c | 29 | 16 | - |
| Harris et al. (1999) [45] | Risedronat | 2,5 eller 5 mg/dag | 1+ VTX | 2.458 | 36 | 58 | 0,59 (0,43-0,82) | 0,6 (0,39-0,94) | - | 5,4% | 1,6% ^c | 16,3 | 8,4 | - |
| McClung et al. (2001) [46] | Risedronat | 2,5 eller 5 mg/dag ^b | 70-79 år og T<-3,0 eller >80 år og en risikofaktor for hoftebrud eller T<-3,0 plus hip-axis-length>11,1 cm | 9.331 | 36 | 64 | - | 0,8 (0,7-1,0) | 0,7 (0,6-0,9) | - | - | - | 11,2 | 3,9 |
| Chesnut et al. (2004) [47] | Ibandronat | 2,5 mg dagligt (eller intermitterende i tilsvarende samlet dosis) | T<-2,0 og 1-4 VTX | 2.946 | 36 | 66 | 0,48 (0,25-0,59) | 1,1 (?-?) | - | 6,5% | 3,4% | 9,6 | 8,2 | - |
| Black et al. (2007) [48] | Zoledronat | 5 mg/år | 65-89 år og T score < -2,5 eller T score < -1,5 og 2+ milde VTX eller 1+ moderate VTX | 3.889 | 36 | 81 | 0,30 (0,24-0,38) | 0,75 (0,64-0,87) | 0,59 (0,42-0,83) | 6,7% | 6,0% | 10,9 | ≈10 | 2,5 |
| Lyles et al. (2007) [49] | Zoledronat | 5 mg/år | Mænd og kvinder med hoftebrud indenfor de seneste 90 dage | 1.065 | 23 | 80 | 0,54 (0,32-0,92) ^a | 0,73 (0,55-0,98) | 0,70 (0,41-1,19) | - | 5,5% | 3,8% ^e | 10,7 | 3,5 |

- a) Kliniske vertebrale frakturer
- c) Collum femoris
- d) Sammenlignet med placebo-gruppen
- e) Klinisk vertebrale frakturer

Referencer

1. Russell, R.G., et al., *Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy*. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2008. **19**(6): p. 733-59.
2. Dunford, J.E., et al., *Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates*. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2001. **296**(2): p. 235-42.
3. Chavassieux, P.M., et al., *Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis*. The Journal of clinical investigation, 1997. **100**(6): p. 1475-80.
4. Porras, A.G., S.D. Holland, and B.J. Gertz, *Pharmacokinetics of alendronate*. Clinical pharmacokinetics, 1999. **36**(5): p. 315-28.
5. Black, D.M., et al., *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group*. Lancet, 1996. **348**(9041): p. 1535-41.
6. Cummings, S.R., 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 : the journal of the American Medical Association, 1998. **280**(24): p. 2077-82.
7. Watts, N.B., et al., *Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk*. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry, 2004. **7**(3): p. 255-61.
8. Watts, N.B., et al., *Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2005. **20**(12): p. 2097-104.
9. Mellstrom, D.D., et al., *Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis*. Calcified tissue international, 2004. **75**(6): p. 462-8.
10. Chesnut, C.H., 3rd, et al., *Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling*. The American journal of medicine, 1995. **99**(2): p. 144-52.
11. Black, D.M., et al., *Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2006. **296**(24): p. 2927-38.
12. Watts, N.B., et al., *Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate*. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2008. **19**(3): p. 365-72.

13. Grey, A., et al., *The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2009. **94**(2): p. 538-44.
14. Eastell, R., et al., *Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2003. **18**(6): p. 1051-6.
15. Imaz, I., et al., *Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis*. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2010. **21**(11): p. 1943-51.
16. Nielsen, D., et al., *Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: a two-year randomized controlled trial*. Patient education and counseling, 2010. **81**(2): p. 155-60.
17. Ross, S., et al., *A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence*. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2011. **14**(4): p. 571-81.
18. Patrick, A.R., et al., *The complex relation between bisphosphonate adherence and fracture reduction*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2010. **95**(7): p. 3251-9.
19. Siris, E.S., et al., *Estimating bisphosphonate use and fracture reduction among US women aged 45 years and older, 2001-2008*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2011. **26**(1): p. 3-11.
20. Recker, R.R., R. Gallagher, and P.E. MacCosbe, *Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women*. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, 2005. **80**(7): p. 856-61.
21. Cooper, A., J. Drake, and E. Brankin, *Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study*. International journal of clinical practice, 2006. **60**(8): p. 896-905.
22. Nielsen, D.S., et al., *Persistence to medical treatment of osteoporosis in women at three different clinical settings--a historical cohort study*. Scandinavian journal of public health, 2010. **38**(5): p. 502-7.
23. Kung, A.W., et al., *Impact of bone marker feedback on adherence to once monthly ibandronate for osteoporosis among Asian postmenopausal women*. International journal of rheumatic diseases, 2009. **12**(3): p. 216-24.
24. Garcia-Hernandez, P., S. Carranza-Lira, and E. Motta-Martinez, *[Monthly ibandronate attachment to Mexican and Chilean women with osteoporosis, with or without a biofeedback strategy]*. Ginecologia y obstetricia de Mexico, 2010. **78**(6): p. 322-8.
25. Delmas, P.D., et al., *Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2007. **92**(4): p. 1296-304.
26. Liberman, U.A., et al., *Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group*. The New England journal of medicine, 1995. **333**(22): p. 1437-43.

27. Ettinger, B., A. Pressman, and J. Schein, *Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis*. The American journal of managed care, 1998. **4**(10): p. 1377-82.
28. Thompson, K. and M.J. Rogers, *Statins prevent bisphosphonate-induced gamma,delta-T-cell proliferation and activation in vitro*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2004. **19**(2): p. 278-88.
29. Marx, R.E., *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic*. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2003. **61**(9): p. 1115-7.
30. Felsenberg, D.H., B.;Amling,M., *Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie*. Dtsch Arztebl, 2006. **103**: p. 3078-3080.
31. Sambrook, P., I. Olver, and A. Goss, *Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw*. Australian family physician, 2006. **35**(10): p. 801-3.
32. Cafro, A.M., et al., *Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid*. Clinical lymphoma & myeloma, 2008. **8**(2): p. 111-6.
33. Walter, C., et al., *Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients*. Cancer, 2009. **115**(8): p. 1631-7.
34. Walter, C., et al., *Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate*. European urology, 2008. **54**(5): p. 1066-72.
35. Silverman, S.L. and R. Landesberg, *Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review*. The American journal of medicine, 2009. **122**(2 Suppl): p. S33-45.
36. Khosla, S., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2007. **22**(10): p. 1479-91.
37. Lee, P., H. van der Wall, and M.J. Seibel, *Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy*. Journal of endocrinological investigation, 2007. **30**(7): p. 590-7.
38. Black, D.M., et al., *Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur*. The New England journal of medicine, 2010. **362**(19): p. 1761-71.
39. Abrahamsen, B., P. Eiken, and R. Eastell, *Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2010. **95**(12): p. 5258-65.
40. Schilcher, J., K. Michaelsson, and P. Aspenberg, *Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft*. The New England journal of medicine, 2011. **364**(18): p. 1728-37.
41. Wang, Z. and T. Bhattacharyya, *Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2011. **26**(3): p. 553-60.

42. Watts, N.B., et al., *Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis*. The New England journal of medicine, 1990. **323**(2): p. 73-9.
43. Black, D.M., et al., *Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2000. **85**(11): p. 4118-24.
44. Reginster, J., et al., *Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group*. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2000. **11**(1): p. 83-91.
45. Harris, S.T., et al., *Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1999. **282**(14): p. 1344-52.
46. McClung, M.R., et al., *Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group*. The New England journal of medicine, 2001. **344**(5): p. 333-40.
47. Chesnut, I.C., et al., *Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2004. **19**(8): p. 1241-9.
48. Black, D.M., et al., *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis*. The New England journal of medicine, 2007. **356**(18): p. 1809-22.
49. Lyles, K.W., et al., *Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture*. The New England journal of medicine, 2007. **357**(18): p. 1799-809.