

## Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Haftalık 70 Mg ve Günlük 10 Mg Alendronat Tedavisinin Etkinliği

The Effect of Once-Weekly 70 Mg Alendronate Versus Once-Daily 10 Mg Alendronate in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

İlker Çorapçı\*, Cengiz Öner\*, Onur Armağan\*, Yavuz Selim Pehlivan\*, Funda Taşçıoğlu\*

### ÖZET

Bu çalışmamızın amacı postmenopozal osteoporoz tedavisinde haftalık 70 mg ve günlük 10 mg alendronat tedavilerinin etkinliğini araştırmaktır. Çalışmaya postmenopozal osteoporoz tanısı alan 63 hasta dahil edildi ve hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Yirmi altı hastadan oluşan 1. gruba haftada 70 mg alendronat, otuz üç hastadan oluşan 2. gruba ise günlük 10 mg alendronat tedavisi başlandı. Ayrıca her iki gruba günlük 1000 mg

Ca verildi. Tedavi öncesinde ve 12 ay sonunda tüm hastalarda dual enerji x ray absorpsiyometri yöntemi ile lomber spinal ve proximal femur kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri yapıldı ve serum Ca, P ve ALP düzeyleri ile 24 saatlik idrarda Ca düzeyi ölçüldü. Tedavi sonrasında her iki grupta da ALP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptandı (Grup 1,  $p<0.05$ ; ve grup 2,  $p<0.001$ ). Diğer biyokimyasal ölçümler açısından bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrasında hem haftalık 70 mg alendronatla hem de günlük 10 mg alendronatla tedavi edilen hastalarda sırasıyla lomber bölge ( $p<0.001$ ), femur boynu (Grup 1,  $p<0.05$ ; Grup 2,  $p<0.01$ ), trokanterik bölge (Grup 1,  $p<0.05$ ; Grup 2,  $p<0.001$ ) ve ward üçgeni ( $p<0.05$ ) KMY'da istatistiksel olarak anlamlı artışlar mevcuttu. Yan etki açısından gruplar arasında bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu çalışma sonucunda hem haftalık 70 mg hem de günlük 10 mg alendronat tedavisinin postmenopozal osteoporoz tedavisinde benzer şekilde etkili ve güvenilir olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Postmenopozal osteoporoz, alendronat 70 mg, alendronat 10 mg uygulaması

### SUMMARY

The aim of this study was to compare the effect of once-weekly 70 mg alendronate versus once-daily 10 mg alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Sixty-three women with postmenopausal osteoporosis were randomly assigned to two groups. The first group consisting of 26 patients received once-weekly 70 mg alendronate. Thirty-seven patients in the second group were treated with once-daily 10 mg alendronate. All received a daily supplement of 1000 mg calcium. Both treatment regimens were applied for 12 months. The effect of alendronate on bone mineral density (BMD) was investigated by dual energy x-ray absorptiometry. Serum ALP, Ca and P levels and 24 hours urinary Ca excretion were assessed before the treatment and at the end of 12 months. Serum ALP levels decreased mildly, but in a statistically significant manner in both groups ( $p<0.05$  in group 1,  $p<0.001$  in group 2). There were no significant differences for the other biochemical parameters ( $p>0.05$ ). At the end of the treatment once-weekly 70 mg alendronate and once-daily 10 mg alendronate produced significant increases in BMD at the lumbar spine ( $p<0.001$ ), femur neck (Group 1,  $p<0.05$ ; Group 2,  $p<0.01$ ), trochanteric region (Group 1,  $p<0.05$ ; Group 2,  $p<0.001$ ) and at the Ward triangle ( $p<0.05$ ). There were no significant differences between the groups with regard to side effects ( $p<0.05$ ). This study indicates that both once-weekly and once-daily alendronate therapy were found to be similarly effective and safe in the treatment of postmenopausal osteoporosis.

**Key words:** Postmenopausal osteoporosis, alendronate 70 mg, alendronate 10 mg application

(\*) Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

## GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemiğin kırılabilirliğinde artma, kemik mikroyapısının bozulması ve sonuç olarak da vertebra, ön kol ve kalça kırıklarıyla karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır (1,2). Osteoporotik kırıklar postmenopozal dönemde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Osteoporotik kadınlarda kırık oluşma riski aynı yaş grubundaki osteoporotik olmayan kadınlara göre 4 kat artmıştır (3). Yine 50 yaşında bir kadın hastada yaşamının geri kalan döneminde kırık oluşma riski %40'dır (4). Osteoporozun bu yüksek prevalansının en önemli nedeni postmenopozal dönemde düşük östrojen düzeyleri, buna bağlı gelişen artmış kemik döngüsü ve kemik yıkımının yapıma göre fazla olmasıdır (5).

Alendronat osteoklastik kemik rezorbsiyonunun güçlü bir inhibitörü olup, iskelet dokusunun normal histolojisini değiştirmez (6,7). Alendronat tedavisi ile postmenopozal osteoporozda kemik mineral yoğunluğunun arttığı, vertebra ve kalça kırıkları da dahil olmak üzere tüm osteoporotik kırıkların insidansının azaldığı gösterilmiştir (8-12). Pek çok kronik hastalıkta uzun süreli tedaviye uyum optimalin altındadır (13). Özellikle dozaj sıklığı tedaviye uyumu olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörlerden biridir (13, 14). Dozaj sıklığını azaltan rejimler daha fazla uygulama kolaylığı sağlayarak ve tedavi uyumunu artırarak tedavi etkinliğini arttırabilir. Örneğin günde bir veya iki kez doz rejimi ile tedavi uyumunun, günde üç veya dört doz rejimine göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (14). Bu nedenle, eğer etkisi azalmayacaksa doz sıklığının azaltılması arzu edilir. Oral uygulama sonrası alendronat kemikteki rezorbsiyon bölgelerine yerleşir ve bu bölgelerde birkaç hafta süreyle aktif kalmaya devam eder. Bu süre, kemiğin biçimlenmesinin rezorbsiyon fazından ve bir osteoklastın tipik ömründen daha uzundur. Kemik döngüsünde günlük dozajla sağlanan sürekli süpresyonu, yedi kat daha yüksek bir dozun haftada bir kullanılmasıyla sağlamak mümkündür (15).

Bu çalışmada amacımız postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda günlük 10 mg alendronat tedavisi ile haftalık 70 mg alendronat tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma postmenopozal 63 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların yaşları 47-68 yaş arasında

değişmekteydi. Osteoporoz tanısı klinik değerlendirme, anteroposterior ve lateral spinal grafiler, lomber vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu değerleri ve laboratuvar bulgularına dayanarak konuldu ve dual enerji x-ray absorpsiyometri (DXA) tekniği ile vertebral kemik mineral yoğunluğu değerleri, genç erişkin değerlerine göre 2,5 SD'dan düşük olduğu saptanan hastalar çalışmaya alındı.

Sekonder osteoporozu yol açan patolojileri ekarte etmek amacıyla tedavinin başlangıcında tüm hastalarda ayrıntılı bir klinik ve laboratuvar değerlendirme gerçekleştirildi. Laboratuvar değerlendirmesinde: tam kan sayımı, ESR, rutin biyokimyasal tetkikler, 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, tiroid hormonları, growth hormon, kortizol, parathormon düzeyleri ve serum protein elektroforezi tetkikleri yapıldı. Önemli bir sistemik hastalık ve malignite öyküsü olanlar, kemik metabolizmasını etkileyecek bir hastalığı olanlar, kemik metabolizmasını etkileyen ilaçları uzun süre kullanan hastalar ve daha önce osteoporozu yönelik herhangi bir medikal tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamız Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmaya alınan 70 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Otuz hastadan oluşan 1. gruba bir yıl süre ile haftada bir kez 70 mg alendronat ve 1000 mg/gün oral kalsiyum tedavisi verildi. Kırk hastadan oluşan 2. gruba ise bir yıl süre ile günde 10 mg alendronat ve 1000 mg/gün oral kalsiyum tedavisi verildi. Hastalar ilaçları nasıl kullanacakları konusunda bilgilendirildiler.

Tedavinin başlangıcında ve 12. ayda DXA yöntemi (Hologic, Q DR 4500 W) lomber vertebra ve femur (femur boynu, trokanterik bölge ve ward üçgeni) kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapıldı.

Her iki grupta yer alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında serum ALP, Ca, P düzeyleri ve 24 saatlik idrarda Ca düzeyleri standart yöntemlerle belirlendi. Hastalar iki aylık periodlarla kontrole çağrılarak yan etkiler açısından değerlendirildi.

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verildi. İstatistiksel analizlerde grup içi değişimleri değerlendirmek için eşleştirilmiş t testi, gruplar arası karşılaştırmalar içinse bağımsız gruplar t testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmaya postmenopozal osteoporozu olan 70 hasta dahil edildi. Birinci grupta 4, ikinci grup-

ta ise 3 hasta gastrointestinal yan etki nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Toplam 63 hasta çalışma protokolünü tamamladı.

Çalışma gruplarını oluşturan 63 hastanın demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Yaş, menoz süresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesinde gruplar arasında serum Ca, P, ALP ve 24 saatlik idrar Ca düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrasında elde edilen veriler değerlendirildiğinde, serum ALP düzeyinin her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı biçimde düştüğü gözlemlendi (Grup 1,  $p<0.05$ ; Grup 2,  $p<0.001$ ). Tedavi sonrasında Ca, P ve 24 saatlik idrarda Ca atılımı yönünden iki grupta da tedavi öncesine göre bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Her iki hasta grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası lomber vertebra, femur boynu, trokanterik bölge ve ward üçgenine ait KMY ölçüm değerleri Tablo 3'de verilmiştir. Lomber vertebra KMY değerleri açısından ele alındığında, hem Grup 1'de hem de Grup 2'de tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış bulundu. ( $p<0.001$ ). Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Femur boynu KMY değerlendirildiğinde, her iki grupta da (Grup 1,  $p<0.05$ ; Grup 2,  $p<0.01$ ) ista-

tistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Femur boynu KMY' unda saptanan artış günlük 10 mg alendronat kullanan Grup 2 hastalarında daha belirgin olmakla birlikte, gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamı olan bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Trokanterik bölge KMY değerlendirildiğinde günlük 10 mg. alendronat kullanan Grup 2 hastalarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış saptanırken ( $p<0.001$ ), haftalık 70 mg. alendronat kullanan hastalarda bu artış sadece anlamlı boyutta idi ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Ward üçgeni KMY değerlerinde ise her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir artış oldu ( $p<0.05$ ) ve yine gruplar arasında bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

En sık gözlemlenen yan etkiler karın ağrısı, bulantı ve dispepsi idi. Gastrointestinal yan etki gözlenen hastaların oranı açısından da (Grup 1, %23; Grup 2, %21) gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan önceki çalışmalar günlük 10 mg alendronat dozunun vertebra ve vertebra dışı kırıkları azaltmada yüksek düzeyde etkin olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiştir (16-20).

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri.

	ALN 70 mg (n=26)	ALN 10 mg (n= 37)	p
Yaş (yıl)	56.96±9.18	57.57±8.58	>0.05
Menopoz süresi (yıl)	9.15±7.27	13.09±10.58	>0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26.27±4.26	26.61±4.99	>0.05

**Tablo 2:** Hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimya değerleri.

	ALN 70mg (n=26)	ALN 10mg (n=37)	P
Ca (mg/dl)			
Tedavi öncesi	9.73±0.41	9.75±0.43	>0.05
Tedavi sonrası	9.74±0.43	9.72±0.51	>0.05
P	>0.05	>0.05	
P (mg/dl)			
Tedavi öncesi	3.70±0.49	3.66±0.49	>0.05
Tedavi sonrası	3.46±0.84	3.53±0.34	>0.05
P	>0.05	>0.05	
ALP (IU/L)			
Tedavi öncesi	203.62±57.83	191.05±71.19	>0.05
Tedavi sonrası	184.69±45.88	168.41±56.81	>0.05
P	<0.01	<0.001	
24 sa idrar Ca mg/dl			
Tedavi öncesi	167.73±32.51	175.18±30.92	>0.05
Tedavi sonrası	176.42±28.33	183.03±24.55	>0.05
P	>0.05	>0.05	

Yapılan çalışmalarda alendronat tedavisi ile lomber vertebra KMY'da bir yıllık tedaviden sonra %4-5 (16,17) ve iki yıllık tedaviden sonra ise %6-7 (16,21) arasında değişen artışlar olduğu bildirilmiştir. Günlük 10 mg alendronat ile yapılan başka bir çalışmada ise 12 aylık izlem sonucunda KMY'da femur boynunda %2,4, trokanterde %3,6, total kalçada ise %3 oranında artış saptanmıştır. Kırık riskindeki azalma ise kalça kırıklarında %47' lere varmaktadır (17).

Çalışmamızın sonucunda, hem 10 mg günlük alendronat, hem de 70 mg haftalık alendronat tedavisinin 12 aylık sürenin sonunda vertebra ve kalça (femur boynu, trokanter ve ward üçgeni) KMY'da belirgin bir artışa yol açtığını saptadık. Tedavi etkinliği açısından gruplar arasında bir fark elde edememekle birlikte, 10 mg günlük alendronat grubunda sağlanan düzelme daha belirgindi. Bu konuda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve haftada tek doz 70 mg alendronat tedavisi ile günde tek doz 10 mg alendronat tedavisinin postmenopozal kadınlarda teröpotik açıdan eşdeğer oldukları saptanmıştır (22). Bu konuda yapılan başka bir çalışmada da haftada bir kez verilen dozlar arasındaki yedi günlük sürede antirezorptif etkide kayıp olmadığı gösterilmiştir (23). Bu veriler aynı kümülatif doz ile haftada tek doz uygulanan alendronatın, günde tek doz uygulanana benzer şekilde kemik rezorbsiyonunda sürekli süpresyon sağladığı hipotezini doğrulamaktadır (22). Uzun süreli tedavide kullanım kolaylığı ve hastaların tercihini değerlendirmek amacıyla yapılan başka bir çalışmada ise 70 mg'lık haftalık alendronat dozunun, 10 mg'lık günlük doza göre kullanım kolaylığının olduğu ve hastalar tara-

findan daha fazla tercih edildiği gösterilmiştir (24). Çalışmamızda duyarlılığı ve özgüllüğü zayıf olmakla birlikte, serum total alkale fosfat düzeyi kullanıldı. Bir yıllık tedavi sonucunda her iki grupta da az da olsa istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı. Çalışma sonuçlarımız diğer çalışmalarla benzerdi (25-27). Kemik yıkımının değerlendirilmesinde ise oldukça ucuz ve yararlı bir yöntem olan 24 saatlik idrardaki kalsiyum atılımı kullanıldı. Bir yıllık tedavinin sonucunda 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımında herhangi bir değişiklik saptamadık. Primer osteoporozda bu değerlerin genellikle normal sınırlar içinde olması beklenir (28).

Oral bifosfonatların günlük kullanımı bazı olgularda üst gastrointestinal sistemde (GİS) istenmeyen olaylara, özellikle regurjitasyona nadiren de özofageal irritasyona yol açmıştır (29,30). Çalışmamız sonucunda alendronat haftalık 70 mg, günlük 10 mg tedavi dozları arasında GİS'de yan etki açısından bir fark saptanmadı. Biz çalışmamızda üst GİS yan etki insidansını %22 olarak saptadık. Yapılan çalışmalarda bu oranın %21,3 ile %30 oranında değiştiği gösterilmiş ve plaseboya benzer olduğu ileri sürülmüştür (6,16, 22, 31,32). Bu yaş grubundaki kadın popülasyonunda benzer GİS şikayetlerinin zaten oldukça yaygın olduğu göz ardı edilmemelidir.

Alendronatın günlük 10 mg ve haftalık 70 mg kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada tedavinin birinci yılından sonra GİS yan etki insidansının haftalık 70 mg alendronat tedavisinde 10 mg günlük doza göre daha az olduğu gösterilmiştir (22). Bu ise haftalık dozun yüksek miktarda ilaç verilmesine rağmen her gün yinelenen irritasyon etkisinin olmamasına bağlanmıştır.

Özetle haftada tek doz 70 mg oral alendronat ve

**Tablo 3:** Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası KMY değerleri (gr/cm<sup>3</sup>).

	ALN 70 mg (n=26)	ALN 10 mg (n=37)	P
L1-L4			
Tedavi öncesi	0.73±0.01	0.68±0.01	>0.05
Tedavi sonrası	0.76±0.02	0.72±0.01	>0.05
P	<0.001	<0.001	
Femur neck			
Tedavi öncesi	0.60±0.09	0.63±0.08	>0.05
Tedavi sonrası	0.61±0.09	0.65±0.08	>0.05
P	<0.05	<0.01	
Trokanter			
Tedavi öncesi	0.53±0.07	0.55±0.01	>0.05
Tedavi sonrası	0.54±0.06	0.57±0.01	>0.05
P	<0.05	<0.001	
Ward üçgeni			
Tedavi öncesi	0.46±0.01	0.45±0.01	>0.05
Tedavi sonrası	0.47±0.01	0.47±0.01	>0.05
P	<0.05	>0.05	



günde tek doz 10 mg alendronat tedavisinin bir yıllık sonuçları, bu doz rejimlerinin postmenopozal osteoporozlu kadınlarda terapötik açıdan eşdeğer olduklarını doğrulamaktadır. Omurga ve kalça KMY' da kayda değer benzerlikte artışlar gözlenmiş ve her iki tedavi de iyi tolere edilmiştir. Biz haftada bir 70 mg alendronat tedavisinin, hastalara günlük doz rejimi ile teropötik açıdan eşdeğer olan, uygulanması daha kolay bir tedavi sağlayabileceği ve tedavi uyumu ile uzun süre tedavide kalımı artırma potansiyeli olduğu sonucuna vardık.

## KAYNAKLAR

- Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10:175-7.
- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.
- Ross PD, Dawis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114: 919-23.
- Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005-10.
- Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992;327:620-7.
- Chesnut CH, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144-152
- McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-261
- Sankaran KS. Osteoporosis prevention and treatment. *Drugs Aging* 1996; 9: 472-477.
- Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorenson OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women-results of the Danish osteoporosis prevention study. *Maturitas* 2000;36:181-93.
- Watts NB, Jenkis DK, Visor JM, et al. Comparison of bone and total alkaline phosphatase and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *Osteoporos Int* 2001; 12: 279-88.
- Akı S, Gülbaba RG, Eskiuyurt N. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde alendronat tedavisinin kemik yoğunluğu ve kemik belirteçleri üzerine olan etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2002;8:27-33
- Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Int Med* 1992; 117:1-9.
- Venturini F, Nichol MB, Sung JC, et al. Compliance with sulfonyleureas in a health maintenance organization: A pharmacy record-based study. *Ann Pharmacother* 1999; 33:281-288.
- Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: A literature review. *Clin Ther* 1994; 6:592-599.
- Bone HG, Adami S, Rizzoli R, et al. Weekly administration of alendronate: Rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther* 2000; 22:15-28.
- Liebermann UA, Weis SR, Broll J, Minne HW, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-1443.
- Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 461-468.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4118-4124.
- Thompson D. Consistency of effect of alendronate on reduction in risk of hip fractures. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 56 (abstract).
- Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate : a meta-analysis. *JAMA* 1997; 277:1159-64.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082.
- Greenspan SL, Bone G III, Schnitzer TJ, et al. Two year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1988-1996.
- Bone H, Schnitzer T, Reid I, et al. Once -weekly alendronate 70 mg:Sustained supression of bone resorption. *Osteoporos Int* 2002; 13: 29 (abstract).
- James A, Simon EM, Lewiecki ME, et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: A multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002; 24: 1871-1886.
- Thamsborg G, Strom TL, Sykulski R, et al. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 302-307.
- Kraenzlin ME, Seibel MJ, Trechsel U, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: Evidence of maximal effect of continuous treatment. *Calcif Tissue Int* 1996;58:216-220.
- Overgaard K, Christiansen C. A new biochemical marker of bone resorption for follow-up on treatment with nasal salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1996; 59:12-16.
- Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: An overview. *Clin Biochemistry* 1997;30:573-593.
- DeGroen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335:1016-1021.
- Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the postmenopausal osteoporosis. Effects of risendronate on vertebral fractures in women with established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11:83-91.
- Adami S, Passeri M, Ortolani S, et al. Effects of alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995;17:383-90.
- Black DM, Cumming SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-4.