

UNIMED-RIO

Recomendações Médicas

Ácido Zoledrônico (Aclasta®)
e Osteoporose



Unimed 
Rio

Ácido Zoledrônico (Aclasta®) e Osteoporose

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO: SETEMBRO DE 2008.

- Coordenação da Unidade: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis.
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo.

GRUPO DE ESTUDOS: Responsável técnico: Dr Vitor André Romão, Dra. Cláudia Cantanheda e Dr. Carlos Eduardo Campani

ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS: Reumatologia, Clínica Médica

CID ENVOLVIDOS: M80.0 Osteoporose pós-menopáusia com fratura patológica

QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO: Existe eficácia comprovada que suporte a indicação de Ácido Zoledrônico (Aclasta®) no tratamento dos pacientes com Osteoporose?

ENFOQUE: tratamento e prognóstico

I. Introdução

OSTEOPOROSE

Osteoporose é a doença óssea metabólica mais freqüente, sendo a fratura a sua manifestação clínica. É definida patologicamente como “diminuição absoluta da quantidade de osso e desestruturação da sua microarquitetura levando a um estado de fragilidade em que podem ocorrer fraturas após traumas mínimos”. É considerada um grave problema de saúde pública, sendo uma das mais importantes doenças associadas com o envelhecimento.

A fratura de fêmur é a consequência mais dramática da osteoporose. Cerca de 15% a 20% dos pacientes com fratura de quadril morrem devido à fratura ou suas complicações durante a cirurgia, ou mais tarde por embolia ou problemas cardiopulmonares em um período de 3 meses e 1/3 do total de fraturados morrerão em 6 meses. Os restantes, em sua maioria, ficam com graus variáveis de incapacidade.

Em aproximadamente 20% dos casos pode ser identificada uma doença da qual a osteoporose é secundária e nos 80% restantes os pacientes são portadores de osteoporose da pós-menopausa ou osteoporose senil.

O remodelamento ósseo é um processo contínuo de retirada de osso para o sangue e formação de osso novo, ocupando 20 a 30% do esqueleto a cada momento. Através do remodelamento, o tecido ósseo substitui células velhas por novas (o que ocorre em todos tecidos) e o organismo pode dispor de elementos importantes que são armazenados nos ossos, como o cálcio.

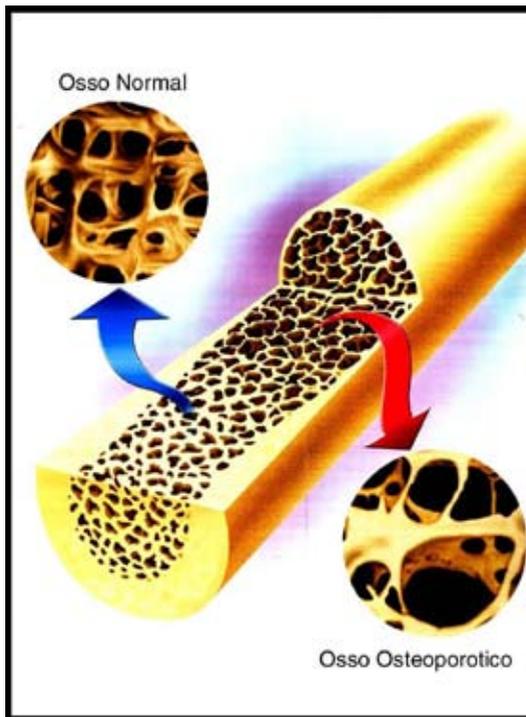
Os osteoclastos são as células responsáveis pela reabsorção durante o remodelamento.

No início de cada ciclo de remodelamento os osteoclastos escavam o osso, formando lacunas na sua superfície e cavidades no seu interior. Após cerca de duas semanas os osteoclastos são deslocados pelos osteoblastos que em um período aproximado de três meses preenchem a área absorvida com osso novo.

Até aproximadamente 30 anos de idade a quantidade de osso reabsorvido e repostado é igual. A partir daí, inicia-se um lento balanço negativo que vai provocar, ao final de cada ativação das unidades de remodelamento, discreta perda de massa óssea. Inicia-se, portanto, um lento processo de perda de massa óssea relacionada com a idade - osteoporose senil - no qual, ao longo de suas vidas, as mulheres perderão cerca de 35% de osso cortical (fêmur, por exemplo) e 50% de osso trabecular (vértebras), enquanto os homens perderão 2/3 desta quantidade.

Além desta fase lenta de perda de massa óssea, as mulheres têm um período transitório de perda rápida de osso no qual a queda de estrógenos circulantes, que ocorre desde a pré-menopausa, desempenha papel importante. O período transitório de perda rápida pode se manter por 4 a 8 anos, nos quais a perda óssea

chega até a 2% ao ano. O osso trabecular é metabolicamente mais ativo e mais responsivo às alterações do funcionamento do organismo o que pode explicar porque, neste tipo de osso, a perda óssea inicia-se, em ambos sexos, na terceira década e a massa total de osso declina 6 a 8% a cada 10 anos. Também a resposta à queda estrogênica é mais intensa, havendo grande aceleração do remodelamento ósseo e perda de 5 a 10% de massa óssea ao ano em 40% das mulheres - osteoporose da pós-menopausa.



<http://www.soscorpo.com.br/osteo.htm>

Observam-se, portanto, dois padrões distintos de alterações no funcionamento das unidades de remodelamento que levarão à osteoporose. Um é lento e dependente da idade - osteoporose senil - e relacionado com defeito na formação óssea; os osteoclastos produzem lacunas de profundidade normal ou até menores, mas os osteoblastos são incapazes de preenchê-las completamente.

Já as modificações que ocorrem com a queda de estrógenos levam a um remodelamento onde há maior número de osteoclastos e cada um produz uma cavidade mais profunda; também há aumento da atividade dos osteoblastos que tentam corrigir o defeito, mas não conseguem, caracterizando o remodelamento acelerado onde a atividade de reabsorção é maior e, no final de cada ciclo, haverá um declínio significativo de massa óssea - osteoporose da pós-menopausa. Manifestações clínicas

Os sintomas são secundários às fraturas. Quando ocorre nas vértebras, a dor pode ser de dois tipos. Uma é aguda, localizada, intensa, mantendo a paciente imobilizada e relacionada com fratura em andamento. Em situações de dor aguda, inicialmente ela pode ser mal localizada, espasmódica e com irradiação anterior ou para bacia e membros inferiores. A fratura vertebral pode ainda não ser observável com precisão em exame radiológico, dificultando o diagnóstico. A paciente se mantém em repouso absoluto nos primeiros dias. Mesmo sem tratamento, a dor diminui lentamente e desaparece após duas a seis semanas, dependendo da gravidade da fratura. Quando a deformidade vertebral residual é grave, pode permanecer sintomatologia dolorosa de intensidade variável ou esta aparecer tardiamente.

O dorso curvo (cifose dorsal) é característico e escoliose (curvatura lateral) lombar e dorsal aparecem com grande frequência. Com a progressão da cifose dorsal há projeção para baixo das costelas e conseqüente aproximação à bacia, provocando dor local que pode ser bastante incômoda. Nos casos mais avançados, a inclinação anterior da bacia leva a alongamento exagerado da musculatura posterior de membros inferiores e contratura em flexão dos quadris e conseqüentes distúrbios para caminhar, dor articular e em partes moles. Compressão de raiz nervosa é muito rara.

DIAGNÓSTICO

O critério atual para diagnóstico de osteoporose é perda de 25% de massa óssea quando comparada com adulto jovem. Assim, diagnóstico precoce de osteoporose é feito através da densitometria óssea enquanto o estudo radiológico somente mostra alterações inequívocas quando há perda de 30% da massa óssea.

Organização Mundial de Saúde - Critérios para diagnóstico de osteoporose

- Normal
Valor para densidade óssea até 1 desvio-padrão* abaixo da média do adulto jovem de mesmo sexo e raça.
- Osteopenia:
Valor para densidade óssea entre 1 a 2,5 desvios-padrões abaixo da média do adulto jovem de mesmo sexo e raça.

- Osteoporose
Valor para densidade óssea mais do que 2,5 desvios-padrões abaixo da média do adulto jovem de mesmo sexo e raça.
- Osteoporose severa
Valor para densidade óssea mais do que 2,5 desvios-padrões abaixo da média do adulto jovem de mesmo sexo e raça na presença de uma ou mais fraturas decorrentes de fragilidade óssea. (*) 1 desvio-padrão é igual a 10%.

<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?312>

Estas situações são particularmente importantes em mulheres no período perimenopáusico, pois permite apontar as perdedoras rápidas de cálcio ou que não atingiram suficiente pico de massa óssea e serão candidatas a fraturas vertebrais cerca de dez anos após a menopausa se não forem adequadamente tratadas. Deste modo, por meio da densitometria óssea, pode-se detectar estados de osteopenia e conceituar-se osteoporose através da massa óssea e risco estatístico de fratura.

Marcadores do remodelamento ósseo

Deve-se ressaltar que a densitometria óssea fornece o grau de mineralização óssea, sendo uma informação semelhante a uma fotografia, parada. Entretanto, precisamos de exames que nos mostrem como as células que retiram (osteoclastos) e produzem (osteoblastos) osso estão se comportando. Sabendo-se se há alteração no remodelamento ósseo (acelerado, normal ou lento) poderemos intervir com medicamentos. As proteínas medidas são os marcadores do remodelamento ósseo e refletem o estado atual da atividade óssea... São classificados em marcadores de formação e marcadores de reabsorção óssea, dependendo do fenômeno biológico que expressam.

Os principais marcadores de formação óssea são a fosfatase alcalina óssea e a osteocalcina. São produzidos pelos osteoblastos e estão aumentados nos estados de remodelamento ósseo acelerado.

Os marcadores de reabsorção óssea mais utilizados atualmente são a d-piridinolina e os N - telopeptídeos.

Na osteoporose com remodelamento ósseo lento os marcadores estão normais, podendo haver tendência a valores próximos ao limite inferior. Tratamento com estimulantes da atividade osteoblástica elevam-nos em alguns casos.

TRATAMENTO - DROGAS UTILIZADAS

As drogas utilizadas no tratamento da osteoporose atuam diminuindo a reabsorção óssea ou aumentando sua formação.

Agentes anti-reabsortivos

Não há consenso se estas drogas somente estabilizam ou aumentam discretamente a massa óssea ou se produzem ganhos significativos. O acompanhamento dos tratamentos tem mostrado aumento da densidade óssea e diminuição do número de fraturas mas o ganho de massa óssea pode não superar o limiar de fratura, principalmente se forem iniciados tardiamente.

Estrógeno

A Reunião de Consenso do III Simpósio Internacional sobre Osteoporose, em 1990, estabeleceu que estrógenos são o tratamento de escolha na osteoporose da posmenopausa. A fase acelerada de perda óssea que ocorre em 40% das mulheres logo após a menopausa é responsável por 30% a 50% de todo osso perdido ao longo de suas vidas. Portanto, o tratamento deve ser iniciado precocemente a fim de prevenir a queda inicial de massa óssea. Com esta conduta, consegue-se diminuir em 50% a incidência de fraturas. A reposição hormonal deve ser mantida pelo menos 5 a 8 anos, correspondendo ao período do climatério em que o remodelamento ósseo é mais acelerado. Após a suspensão do tratamento, mesmo que seja com menor intensidade, retornam os ciclos de remodelamento com balanço negativo, sendo prudente, se não houver contra-indicação, a permanência da hormonioterapia de reposição por 20 anos ou mais.

Quando a osteoporose está estabelecida, os resultados são menos eficazes mas ainda positivos. Não há idade limite para se iniciar reposição hormonal. A rigor, se houver densidade óssea abaixo de um desvio padrão para a idade, o tratamento deve ser indicado pelo menos para mulheres até 75 anos de idade. Entretanto, nestes casos, outras drogas anti-reabsortivas podem estar melhor indicadas.

II. Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: Pubmed, Medline, Cochrane Library, NICE, CCOHTA, Clinical Evidence, Clearinghouse.
2. Descritores utilizados: (“osteoporosis”[MeSH Terms] OR “osteoporosis”[All Fields]) AND (“zoledronic acid”[Substance Name] OR (“zoledronic”[All Fields] AND “acid”[All Fields]) OR “zoledronic acid”[All Fields]).
3. Desenhos dos estudos procurados: Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados e Metanálise, Estudos Randomizados.
4. População Incluída: Pacientes com osteoporose.
5. Período pesquisado: 1999 até 2007.
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): 2 ensaios randomizados.

Revisão Bibliográfica

ESTUDOS RANDOMIZADOS

Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density - 2002

Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ.

Teve como critérios de inclusão, menopausa há 5 anos, espontânea ou pós-ooforectomia. Densidade na coluna lombar 2.0 desvios padrão abaixo do valor médio. Não mais que uma fratura vertebral. Data do início da menopausa: data da ooforectomia, + 50 anos de idade: 12 meses após o término, ente 45 e 49 anos: 18 meses após o término. E como critérios de exclusão, estrógeno terapia, osteoporose secundária, hepato ou nefropatia, doença da tireóide ou paratireóide, concentração sérica de vitamina D 15 ng/ml, história de câncer, tratamento prévio com bifosfonato, tratamento atual com ação óssea. Através de cálculo de amostra, foram incluídas 316 pacientes, em nível multicêntrico.

O desfecho analisado principal foi a densidade mineral óssea, e o secundário, eventos adversos e fratura vertebral, com tempo de seguimento de 1 ano.

A análise foi por intenção de tratamento, baseada na densidade na coluna lombar, fêmur proximal e antebraço, e o número de fraturas vertebrais. Quanto aos resultados, não houve fraturas vertebrais em nenhum dos grupos. O desfecho primário é expresso em média, impedindo o cálculo da redução de risco, como também é desfecho intermediário. O follow-up não é longo para a ocorrência do desfecho. Os eventos adversos ocorrem em número excessivo, mesmo no placebo, apontando para a situação clínica dessas pacientes.

Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2007

Black, Dennis M.; Delmas, Pierre D.; Eastell, Richard; Reid, Ian R.; Boonen, Steven; Cauley, Jane A.; Cosman, Felicia; Lakatos, Peter; Leung, Ping Chung; Man, Zulema; Mautalen, Carlos; Mesenbrink, Peter; Hu, Huilin; Caminis, John; Tong, Karen; Rosario-Jansen, Theresa; Krasnow, Joel; Hue, Trisha F.; Sellmeyer, Deborah; Eriksen, Erik Fink; Cummings, Steven R.

Objetivo: Avaliar se a infusão intravenosa isolada de ácido zoledrônico diminui a reabsorção óssea e aumenta a densidade do osso em 12 meses em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. Nós avaliamos o efeito anual da infusão do ácido zoledrônico no desfecho risco de fratura no período de 3 anos.

Metodologia: Estudo duplo-cego, placebo controlado com 3889 pacientes (média de idade 73 anos) que foram randomizados para receberem infusão única de ácido zoledrônico (5mg) e 3876 foram randomizados para receberem placebo uma vez nos primeiros 12 meses e uma vez nos demais 24 meses com seguimento até 36 meses.

Desfechos: Foram analisados como desfechos primários: novas fraturas de vértebras (nos pacientes com osteoporose e sem uso de medicação) e quadril (em todos os pacientes). Como desfecho secundário foram analisados a densidade mineral óssea, a reabsorção óssea e a segurança.

Análise dos Desfechos:

Fraturas: A incidência de fratura de coluna vertebral foi de 10.9% (310 mulheres) no grupo placebo versus 3.3% (92 mulheres) no grupo do ácido zoledrônico, com redução de 70% do risco relativo. Essa redução foi similar no primeiro e segundo ano. A incidência de fratura de quadril foi de 2,5% (88 mulheres) no grupo placebo e 1.4% (52 mulheres) no grupo do ácido zoledrônico, com uma redução de 41% (hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.42 to 0.83). Os pacientes do grupo do ácido zoledrônico tiveram uma significativa menor perda óssea (-4.2mm) do que no grupo placebo (-7.0mm), $P < 0.001$.

Resultados: O tratamento com ácido zoledrônico reduziu em 70% o risco de fratura vertebral durante o período de 3 anos, quando comparado com o placebo (3.3% no grupo ácido zoledrônico vs. 10.9% no grupo placebo; risco relativo, 0.30; 95% confidence interval [CI], 0.24 to 0.38) e reduziu o risco de fratura de quadril em 41% (1.4% no grupo ácido zoledrônico vs. 2.5%, no grupo placebo; risco relativo, 0.59; 95% CI, 0.42 to 0.83). O ácido zoledrônico também foi associado com significativo aumento da densidade mineral óssea e do metabolismo ósseo. Efeitos adversos como mudanças na função renal foi similar nos dois grupos analisados, entretanto a ocorrência de fibrilação atrial grave ocorreu mais frequentemente no grupo do ácido zoledrônico (50 vs. 20 pacientes, $p < 0.001$).

Conclusão: A infusão única de ácido zoledrônico anual durante o período de 3 anos foi associado a significativo e sustentando decréscimo do risco de fratura vertebral, quadril e outras fraturas. O tratamento foi bem tolerado e com um favorável perfil de segurança. Devido a pobre aderência do tratamento oral com residronato a infusão anual de ácido zoledrônico pode se tornar um promissor tratamento para a osteoporose.

Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture

Kenneth W. Lyles - 2007

Estudo Kenneth W. Lyles - 2007

Metodologia: Randomizado, duplo-cego, placebo controlado, multicêntrico. Descrição da randomização, sigilo de alocação não declarado, intenção de tratar, características prognósticas semelhantes, cegamento dos pacientes, clínicos e investigadores. Seguimento médio de 1 ano e 9 meses. O seguimento não foi completo, com uma perda de 27% no grupo do ácido zoledrônico e de 30% no grupo placebo.

Participantes: 2127 pacientes foram randomizados em dois grupos. Grupo I 1062p receberam infusão venosa de placebo e grupo II 1065p receberam infusão anual de 5mg de aclasta 90 dias após reparo cirúrgico de fratura de quadril. Os pacientes foram monitorados acima de 5 anos através de entrevista te-

lêfônica e consultas médicas. População Incluída: pacientes com fratura prévia de quadril e incapazes de fazerem uso dos biofosfanatos. Critérios de exclusão: sensibilidade ao biofosfanato, insuficiência renal crônica (clearance <30ml/min), nível de cálcio sérico maior que 11 e menos que 8 mg/dl.

Intervenção: Infusão venosa anual de 5mg de ácido zolendronico versus infusão venosa de placebo.

Desfechos: Desfecho primário: Nova Fratura Clínica. Desfechos Secundários: densidade mineral óssea em não fratura de quadril medida anualmente, fratura nova vertebral, não vertebral e de quadril e desfechos de segurança que incluem a variável mortalidade.

Avaliação dos Desfecho: A nova fratura clínica foi definida como nova dor na região dorsal com redução do corpo vertebral em 20% ou mais quando comparado com as radiografias de base ou redução do corpo vertebral em 25% ou mais se a radiografia de base não estava disponível para comparação. A densidade mineral óssea foi avaliada com a realização da densitometria óssea de base e anualmente na região do quadril e da coluna dorsal. Os investigadores que avaliaram as reações adversas estavam cegados quanto ao tratamento realizado.

Análise Estatística: Intenção de tratar, nível de significância de 0.005, poder de 90%.

Resultados:

RESULTADOS	Grupo Placebo	Grupo Ac. Zoledrônico						
Desfecho Primário	n = 1062	n = 1065	p	RR	RRR	RRA	OD	NNT
Nova fratura clinica	139	92	0,001	0,66 0,5-0,84	0,34 0,15-0,48	4,5% 1,8%-7%	0,62 0,47-0,82	22
Desfecho Secundário								
Fratura Vertebral	39	21	0,018	0,54 0,32-0,90	0,46 0,09-0,68	1,7% 0,3%-29%	0,52 0,31-0,89	58
Fratura não vertebral	107	79	0,03	0,73 0,55-0,71	0,27 0,03-0,44	2,7% 0,3%-5%	0,72 0,52-0,96	37
Fratura de quadril	33	23	0,17	0,70 0,41-1,16	0,30 -0,16-0,58	0,9% 0,4%-2,2%	0,68 0,40-1,17	105

Reações Adversas								NNH
MORTALIDADE	141	101	0,006	0,28 0,09-0,43	3,8% 1,1%-6,4	0,68 0,52-0,89		26
Fibrilação Atrial grave	41	41	-	-	-	-	-	-
Qualquer evento adverso sério	436	404	0,14	0,076 -0,027-0,16	3,1% 1%-7,3%	0,87 0,73-1,04		32

Discussão

O estudo Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture - Kenneth W. Ly-les 2007 apresenta uma boa qualidade metodológica, apesar de não ter sido declarado o sigilo de aloca-ção da randomização. Os seus resultados são relevantes do ponto de vista de magnitude e precisão para o desfecho de novas fraturas clínicas, porém não se pode fazer uma associação direta se o núme-ro de pacientes que evitaram uma nova fratura clínica (desfecho primário) foi à causa do decréscimo dos casos de morte.

RESULTADOS	Grupo Placebo	Grupo Ac. Zoledrônico						
Desfecho Primário	n = 1062	n = 1065	p	RR	RRR	RRA	OD	NNT
Nova fratura clínica	139	92	0,001	0,66 0,5-0,84	0,34 0,15-0,48	4,5% 1,8%-7%	0,62 0,47-0,82	22

Esse estudo apresentou diversos achados relevantes que não foram discutidos pelo autor, como:

O estudo apresentou em ambos os grupos uma alta taxa de:

- Pacientes que não fizeram o seguimento completo. Seguimento previsto de 5 anos.
- Descontinuação da droga.
- Qualquer evento adverso grave.

Finalmente, devemos lembrar que não existem trabalhos comparando o uso do ácido zoledrônico versus biofosfanatos orais no cenário clínico de pacientes com osteoporose.

Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade

A Unidade de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade da Unimed-Ri recomenda a incorporação da medicação ÁCIDO ZOLEDRÔNICO (ACLASTA®) para o tratamento de OSTEOPOROSE, nos casos de pacientes com intolerância ao uso oral dos biofosfanatos e que tenham apresentado fratura prévia de colo de fêmur.

Referências Bibliográficas

1. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res* 2000;15:461-5.
2. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 1999;14:192-7.
3. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996;101:341-8. [Erratum, *Am J Med* 1997;102:322.]
4. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999;106:513- 20.
5. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:235-42.
6. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
7. Garnero P, Gineyts E, Schaffer AV, Seaman J, Delmas PD. Measurement of urinary excretion of nonisomerized and betaisomerized forms of type I collagen breakdown products to monitor the effects of the bisphosphonate zoledronate in Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:354-60.
8. Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: Health Institute, 1994.
9. Siris E, Weinstein RS, Altman R, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:961-7.
10. Singer FR, Clemens TL, Eusebio RA, Bekker PJ. Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1906-10.
11. Roux C, Gennari C, Farrerons J, et al. Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1995;38: 851-8.
12. Fraser WD, Stamp TC, Creek RA, Sawyer JP, Picot C. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of tiludronate in Paget's disease of bone. *Postgrad Med J* 1997;73:496-502.

13. Reid IR, Davidson JS, Wattie D, et al. Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone* 2004;35:224-30.
14. Arden-Cordone M, Siris ES, Lyles KW, et al. Antiresorptive effect of a single infusion of microgram quantities of zoledronate in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 1997;60:415-8.
15. Buckler H, Fraser W, Hosking D, et al. Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: a placebo-controlled, doseranging study. *Bone* 1999;24:Suppl 5:81S- 85S.
16. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003;9:2643-58.
17. Morales -Piga AA, Rey-Rey JS, Corres -Gonzales J, Garcia-Sagredo JM, Lopez-Abente G. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995;10:663-70.
18. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1991;6:495-500.
19. Haslam SI, Van Hul W, Morales-Piga AA, et al. Paget' disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity. *J Bone Miner Res* 1998;13:911-17.
20. Mills BG, Singer FR. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science* 1976;194:201-02.
21. Ralston SH, Digiovine FS, Gallacher SJ, Boyle IT, Duff GW. Failure to detect paramyxovirus sequences in Paget's disease of bone using the polymerase chain reaction. *J Bone Miner Res* 1991; 6:1243-8.
22. Birch MA, Taylor W, Fraser WD, Ralston SH, Hart CA, Gallagher JA. Absence of paramyxovirus RNA in cultures of pagetic bone cells and in pagetic bone. *J Bone Miner Res* 1994;9:11-16.
23. Reddy SV, Singer FR, Mallette L, Roodman GD. Detection of measles virus nucleocapsid transcripts in circulating blood cells from patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1996;11:1602-7.