

Bir Olgı Nedeni İle Kemiğin Paget Hastalığı ve Medikal Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Murat BİRTANE¹, Yesim PEKİNDİL², Siren KOKINO³

ÖZET

Amaç: Kemiğin paget hastalığının tedavisinde günümüzde yeni ve değişik tedavi yaklaşımları söz konusudur. Bu yazında paget hastalığı tanısı konmuş ve yeni terapötik ajanlardan biri olan alendronat uygulanmış bir olgu nedeniyle paget hastalığı ve güncel tedavi yaklaşımıları tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Kemiğin paget hastalığı, medikal tedavi.

SUMMARY

PAGET DISEASE OF BONE: REPORT OF A NEW CASE AND RECENT TREATMENT APPROACHES

Various and new therapeutic approaches take place recently in the treatment of the paget disease of bone. In this case report, recent therapeutic approaches are discussed on a patient with paget disease of bone that was successfully treated with alendronate.

Key words: Paget disease of bone, medical treatment.

GİRİŞ

Kemiğin paget hastalığı (KPH), osteoklastlardaki yapısal ve fonksiyonel anomaliler sonucu gelişen aşırı kemik yıkımı ile başlayıp, sonrasında kemik yapımında kompansatuvar artışla seyreden ve anarşik kemik yapım yükim döngüsü ile karakterize bir hastaliktır (1,2). Bu sürecin sonunda normalden büyük, porotik, kırılık ve bozuk yapılı yeni kemik dokusu oluşur. KPH'da çeşitli medikal tedavi yaklaşımları söz konusudur. Burada, yeni tedavi modalitelerinden olan alendronat ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş bir olgu sunulmuş ve güncel tedavi yaklaşımıları irdelenmiştir.

OLGU

M.İ. 66 yaşında erkek hasta. Yaklaşık altı aydır devam eden, sağ kalçasından ayağına doğru yayılan ağrı ve yürüme güçlüğü şikayeti ile Ağustos 1998'de bölümümüze başvurarak yatırıldı. Ağrılarının gün boyu devam ettiğini, istirahat ile azalmadığını, soğukta arttığını belirtiyordu. Belinde yarım saat aşın sabah tutukluğu tarif ediyordu. Sistemlerin sorgulanması sonucu son yıllarda işitmeye yetersizlik hissettiği öğrenildi. Bu yakınmalarla gittiği çeşitli sağlık kuruluşlarında

yapılan tetkikler ve medikal tedaviler ile ağrılarında rahatlama olmadığı öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde önemli bir özellik yoktu.

Fizik muayenesinde: İnspeksiyonda, servikal ve lomber lordoz azalmış, dorsal kifoz belirgin olarak artmış olarak saptandı. Sağ tibiada varus deformitesi, sağ bacağında da kısalık vardı (Şekil 1). Ayrıca sağ alt ekstremité distalinde 2 cm'lik atrofi ve aynı bölgede ciltte trofik değişiklikler mevcuttu.

Şekil 1: Pagetik tutulum olan bacakta varus deformitesi ve bacak kısalığı.



¹Yrd.Doç.Dr., Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

² Araş.Gör.Dr., Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

³ Prof.Dr. , Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

Lomber bölgede palpasyonla paravertebral kaslar ve hamstringlerin gergin olduğu saptandı. Eklem hareketleri her yönde açık fakat ağrılı idi. Düz bacak kaldırma testi sağda 70° de pozitifdi ve Millgram testi olumluydu. Her iki alt ekstremité proksimalindeki kas grupları 4/5 kas gücünde olup, derin tendon refleksleri bilateral hipoaktif olarak belirlendi. Duyu kusuru saptanmadı.

Kalça hareketleri her yöne ağrılı ve kısıtlı olup, FABER testi bilateral pozitif olarak izlendi.

Laboratuvar tetkikleri; Tedavi öncesinde sedimantasyon: 22 mm/saat, WBC: 5.900/mm³, RBC: 4.260.000/mm³, hemoglobin: 12.9 gr/dl, hematokrit: %37.7, PLT: 299.000/mm³, glukoz: 101 mg/dl, üre: 55 mg/dl, kreatinin: 0.6 mg/dl, ürik asit: 3.4 mg/dl, kalsiyum: 9.4 mg/dl, fosfor: 3.7 mg/dl, total bilirübün: 1.1 mg/dl, direkt bilirübün: 0.2

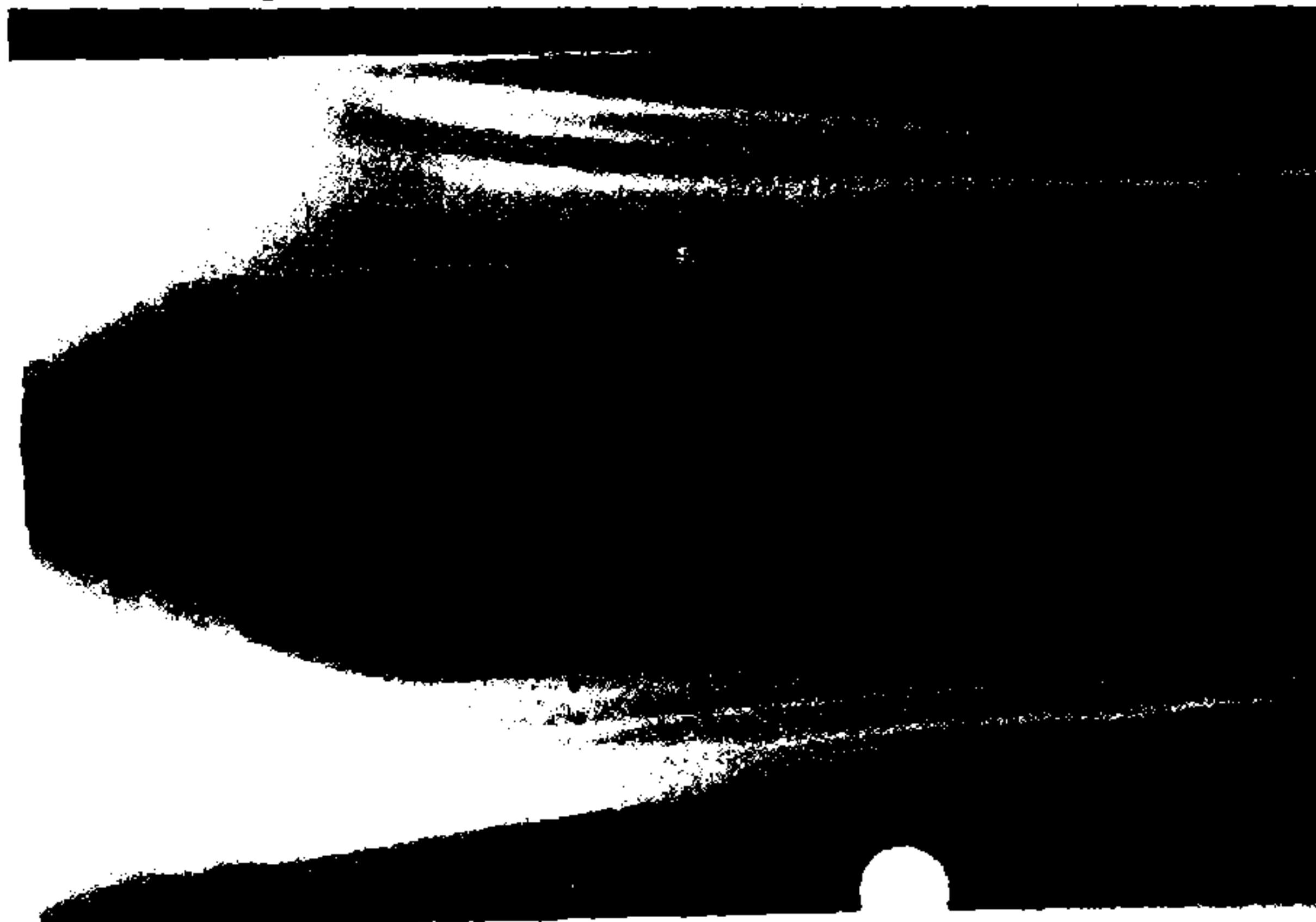
mg/dl, AST: 24 U/L, ALT: 17 U/L, alkali fosfataz (ALP): 696 U/L, ASO: < 166 IU/ml, CRP< 8 IU/ml, RF < 20 IU/ml, PTH: 9.1 pg/ml., tam idrar: olağan, idrar hidroksiprolini (HPLC): 104 mg/gün (Normali: 15-42 mg/gün) olarak saptandı.

Direkt Radyograflerde; sağ tibiada varus deformitesi ve 1/2 proksimal kısmında ekspansiyon ile karakterize kortikal-trabeküler kalınlaşma ve intrakortikal porozite izlendi (Şekil 2). Pelvis grafisinde ise sağ iliak kanatta, supra asetabuler ve linea innominata dan her iki pubis koluna uzanan mikst litik ve sklerotik alanlar saptandı. Ayak grafileri olağan olarak değerlendirildi.

Lomber manyetik rezonans görüntülemede (MRG); L5-S1'de diskal bombeleşme ile L3-4 ve L5-S1'de diskal dejenerasyonlar izlendi.

Elektronöromiyografi'de (ENMG); alt ekstremitede hafif duyusal tutulum ile giden duyusal

Şekil II: Pagetik tutulum olan tibianın direkt radyogramı.

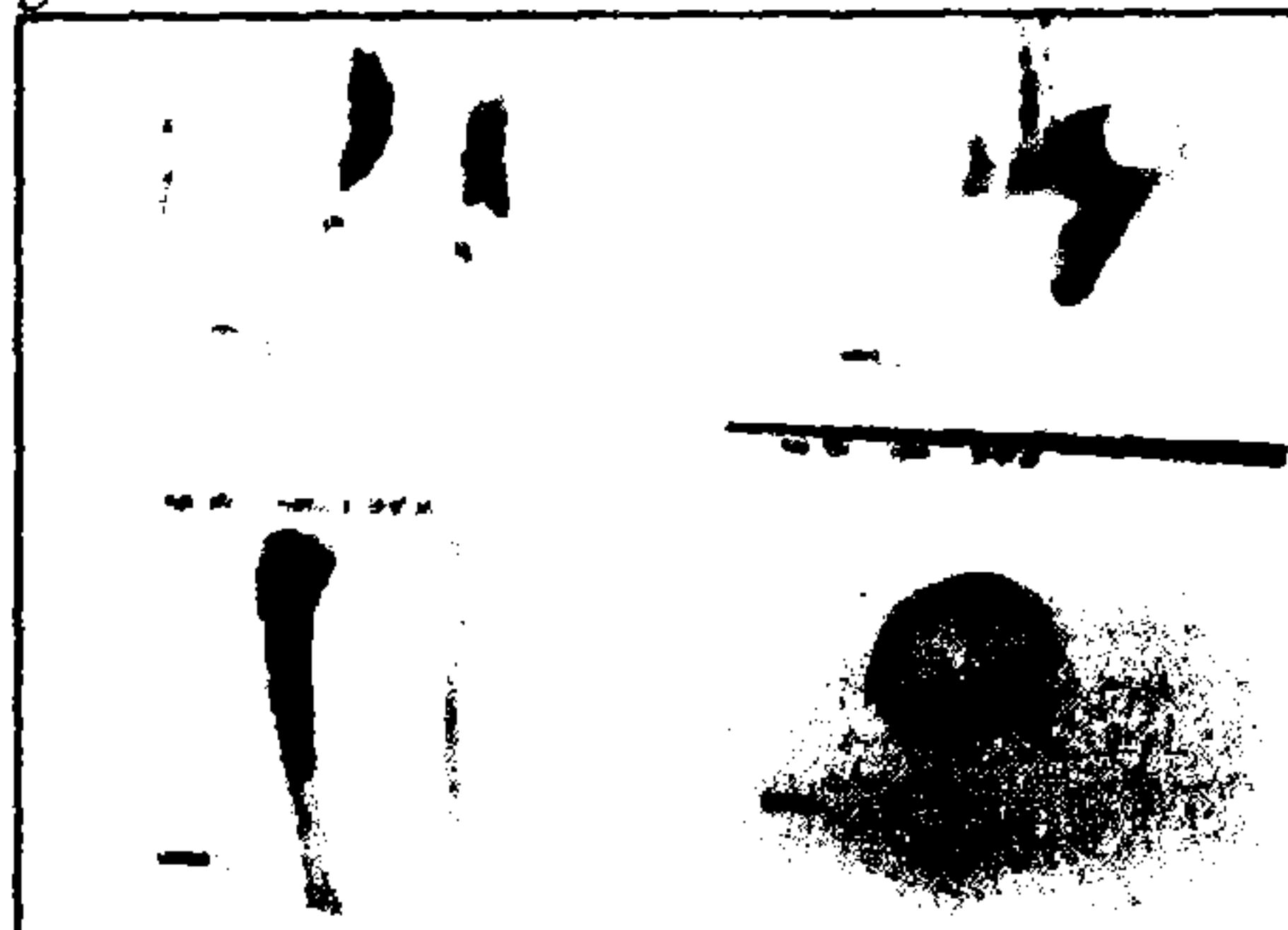


polinöropati saptanıyor.

MRJ ve ENMG sonuçlarına göre, hastanın bacak ağrularını açıklayacak belirgin kök basısı saptanamaması, pelvis ve tibia grafilerinde lokal kemik lezyonları ve yüksek serum alkali fosfataz

seviyesi saptanması üzerine kemik sintigrafik tetkik istenmesine karar verildi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde; sağ tibia 2/3 üst kısmında, sağ tibia distal ucunda, her iki ayak metatarsofalangeal eklemelerinde, sağ hemipelviste ve kranial

Şekil III: Pagetik tutulumun kemik sintigrafik görünümü.



kemiklerde diffüz olarak yoğunluk gösteren, artmış aktivite tutulumları izlendi (Şekil 3). KPH ile uyumlu tüm vücut kemik sintigrafisi olarak yorumlanarak KPH tanısı konmuş oldu.

Bunun üzerine olası komplikasyonlar açısından istenilen konsültasyonlar sonucunda, hastada presbiakuzi ile, sol kulakta timpanoskleroza bağlı işitme kaybı ve her iki gözde hipermetropi saptandı. Nöroloji konsültasyonunda bir özellik belirlenmedi. Alt ekstremitedeki cilt lezyonları Liken simpleks kronikus olarak değerlendirildi. Kardiyoloji konsültasyonunda yüksek debili kalp yetmezliğine ilişkin bulgu saptanmadı.

Tedavi amacı ile sabahları bir kerede verilmek suretiyle günlük 30 mg. alendronat tedavisine başlandı. Hasta olası özafagus komplikasyonları açısından eğitilerek ve yakından takip edilerek 6 ay boyunca tedaviye devam etti. Tedavi sonrası hasta, ağrılarının % 90'a varan bir oranda rahatladığını ifade etti. Tedavinin 3. ayında ALP: 200U/L, HPLC: 24.4mg/gün seviyelerine geriledi. Tedavi sonrası 6. ayda ise ALP: 178 U/L ve HPLC ise 14.90 mg/gün idi.

TARTIŞMA

KPH'a genellikle kırk yaşın üstünde rastlanılmaktadır. 50 yaş üstü prevalans %2.5 dir. (3). Bu hastalıkta ağrı, deformite, kırılganlık yakınmaları üçgeninde çeşitli klinik tablolar oluşur. Ağrı en sık oranda (%80) görülen bir semptomdur ve % 30 vakada ilk başvuru yakınmasıdır. Özellikle alt ekstremitede gelişen deformiteler, şiddetli ağrı ve sakatlığa, aynı zamanda çevre eklemelerde osteoartritin hızla ilerlemesine yol açar (4). Olgumuzda da, ilk başvuru semptomu şiddetli sağ bacak ağrısı, sağ bacakta deformite ve belirgin dorso kifoz artışı idi. Yapılan fizik muayenede siyatilji tablosu düşündüren ağrı, sonrasında ENMG, MRG tetkiklerinde bunu destekleyen major bir patoloji ile açıklanmadı. Yapılan ileri laboratuvar tetkiklerinde rastlanılan yüksek kemiğe özel alkali ALP değerleri sonucu istenilen tüm vücut sintigrafisinde tipik pagetik lezyonlar saptanarak tanı kondu. Bu ağrının sebebinin hastanın yaşı yanısıra, KPH sonucu gelişen tibial deformitenin bozduğu mekanik etki sonucu ortaya çıkan lomber spondilosiz olduğu düşünüldü. Hastada, klinigimize başvurmadan önce uzun süreli istirahat ve non steroid antienflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı öyküsü mevcut idi. Bu tedavilerden sonuç alamayan hasta, anti-pagetik tedaviden çok yararlandı. Bu da bize hastada KPH'a bağlı ağrı komponentinin önemli bir yer tuttuğunu düşündürdü.

KPH'da, sıkılıkla rutin laboratuvar araştırmaları sırasında yüksek termobil ALP değerlerinin saptanması ile tanı akla getirilir. Kemik sintigrafisi, sıcak alanlar şeklinde pagetik lezyonların tipik lokalizasyonunu gösterir. Tanı koymadan çok tipik şablonu budur (4). Konvansiyonel radyogramlar, kantitatif kompterize tomografi tanıda yardımcı modalitelerdir (5). Olgumuzda ayak grafileri normal iken, sintigrafide aynı bölgede pagetik tutulum belirlenmiştir. Bu nedenle tutulum lokalizasyonlarını belirlemeye sintigrafı tetkikine daha çok güvenilmelidir.

KPH'da patolojik proces, osteoklastlarda oluşan kemik yıkımı ile başlar, kemik yapımında da kompansatuar bir artış görülür. Mozaik ve lameller kemik görünümü olur. Etkilenen iskelet bölgesinde, büyük multinükleer osteoklastlar ve genişlemiş damarlar nedeni ile artmış lokal kemik aktivitesi sonucunda kortikal kemik kalınlaşır, intrakortikal porozite artar, komşu trabeküllerde de kabalaşma olur. Bu kemik yüksek oranda vaskülerdir. Tedricen genişler ve yapısal olarak zayıflar (4). KPH'da monostotik tutulum nadirdir(%17). Sıklıkla poliostotik tutulum gözlenir (6). En çok pelvis, lomber omurga, sakrum, tibia, humerus ve kafatası kemikleri etkilenir. Olgumuzda, pelvis, tibia ve ayak tutulumu şeklinde poliostotik tutulum söz konusu olup, tipik kortikal ve trabeküler kalınlaşma izlenilmiştir.

KPH'da, litik, mikst (mozaik), sklerotik olmak üzere radyolojik ve klinik üç dönem gözlenir (6). Birinci dönem kemik rezorpsiyonu ile karakterize litik, destruktif veya radyolucent dönemdir. Bu dönemde tutulmuş uzun kemiklerin takip radyogramları kemik içerisindeki osteolitik ilerlemeyi gösterir. Bu progresyon yılda yaklaşık 8 ± 0.5 mm dir ve sadece ikinci jenerasyon bifosfanatların kullanımı ile durdurulur(4). Mikst dönemde hem kemik yıkımı hem de yapımının beraber gözlendiği ara dönemdir. Olgumuz klinik olarak ikinci (mikst-mozaik) dönemde idi. Bu yargıya direkt radyogramlarında gözlenen bulgulara dayanak varılmıştır.

KPH'da, tedavide genel olarak kabul edilen amaçlar hastalığın yol açabileceği birçok olumsuz klinik komplikasyonu önlemek, ya da ilerlemesini durdurmak ve biyokimyasal markerleri, dolayısıyla da remodelingi azaltmaktadır. KPH'nın kısa dönemde tedavi stratejisi ağrıyi baskılamak, uzun dönemde ise progresyonu yavaşlatmaktır(7). Fakat kemik remodelingini azaltmanın komplikasyonları önleyip önleyemeyeceği hakkında şüpheler vardır. Ayrıca hangi hastaların ne kadar komplikasyon gelişme

riski altında olduğunun tahmin edilebilmesi konusunda da kesin yargılara varmak zordur(2-8). Çeşitli tedavi yaklaşımının uzun dönem etkilerini araştıran nadir çalışmaların birinde 12 yıl takip edilen hasta grubunda bifosfonatlarla yapılmış antipagetik tedavinin %71 hastada biyokimyasal markerleri normalize edemediği, %62 vakada oluşacak komplikasyonları önleyemediği gözlenmiştir (7). En ölümcül komplikasyon (%0.2) olarak bilinen osteosarkomatöz dönüşümün tedavi ile önlendiği gösterilememiştir (4). Olgumuzda istenen çeşitli konsültasyonlarla bu klinik komplikasyonlar özellikle araştırılmış ve dışlanmıştır (Tablo 1).

Tedavi başarısındaki bu çelişkili görüşlere rağmen genel olarak sekizinci dekaddaki hastaların semptomatikse tedavi edilmeleri, beşinci dekaddakilerin ise aggressiv olarak tedaviye alınması gerektiği düşünülmektedir (4). Günümüze kadar kalsitonin ve bifosfanatlar paget hastalığı için temel medikal tedavi araçları olmuşlardır (9-10). Kalsitoninin günlük parenteral kullanımı, hem ALP, hem de HPLC'de anlamlı düşüşlere yol açar (9-11). Bir çalışmada oniki ay boyunca günlük 200-400 IU intranasal kalsitonin ile kemik turnoverinin %31-35 oranında azaldığı ve kalsitonin terapisinden bir yıl sonra serum ALP' de %24, HPLC' de ise %10' luk düşüşün devam

Tablo 1: Paget hastalığının komplikasyonları

Deformite:	Sakatlık, osteoartritin hızlanması
Kırılganlık:	Spontan fraktür
Fasiyal kemik:	Leonalis ossea, Dişlerde dökülme, protez uyumsuzluğu
Kafatası:	Kraniyal sinir tutulumu, sağırlik
Kafa tabanı:	Platibazi, baziller invaginasyon, baziller impresyon, hidrosefali, VBY
Vertebra:	Spinal kord lezyonu, kök basısı, kauda ekuina sendromu
Vasküler:	Hipertermi, vasküler kaçış sendromu, somnolans apati, paraparezi, kuadriparezi, yüksek debili kalp yetmezliği
Sarkomatöz:	Osteosarkom, fibrosarkom, kondrosarkom
Diğerleri:	Kalsifik perikardit, gut, hiperparatiroidi, hiperkalsemi, böbrek taşı

ettiği saptanmıştır. Ayrıca ağrı ve fonksiyonel özürlülük bir yıl içinde önemli oranda düzelmiştir(11).

Kalsitonin tedavisinin hastalığın semptomlarında, özellikle de ağrıyi azaltmakta etkili olduğu gösterilmiştir. Enjektabl kalsitonin yan etkileri nedeniyle nazal ve rektal kullanıma geçilmiş, ancak yeni bifosfanatların dramatik iyileştirici etkilerinin görülmesi üzerine kemiğin paget hastalığında kalsitonin tedavisi güncellliğini kaybetmiştir (9). Bifosfonat kullanımının kalsitonin terapisine olan temel avantajı; kalsitonin terapisinde görülen plato fenomeninin, yanı tedavide başarının %50 seviyelerinden öteye gitmemesi gibi dezavantajı olan bir durumun bifosfonatlarda görülmemesi, biyokimyasal ve histolojik hastalık supresyonunun, tedavinin kesilmesinden yıllar sonra bile devam etmesidir (7-9).

Bifosfanatlar kemikte doğal olarak oluşan pirofosfatların analogudur ve kemik yıkımının en etkin inhibitörleridir (12). Kemikte yaygın olarak tutulup, hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar ve osteoklast prekürsörlerinin kemiğe tutulmasını engelleyerek, osteoklast aktivitesini inhibe ederler

(13). Kemik dokuda depolanan bifosfanatlar osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek osteoporotik procesi tersine döndürürler (14)

KPH'da ilk kullanılan bifosfonat etidronatdır. Kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği gösterilen ilk bifosfonatdır (12-15). Yüksek etidronat dozlarının kemikte ciddi mineralizasyon defekti yaptığıının anlaşılması üzerine yeni bifosfonatlar geliştirilmiştir. Günümüzde daha çok gündemde olan ikinci kuşak bifosfonatlar daha potentler, güvenle kullanılmaktadırlar ve ciddi mineralizasyon defekti oluşturmamaktadırlar (7-12-15-17). İkinci kuşak bifosfanatlardan tiludronat, alendronat, risedronate ve dimetil disodyum pamidronat kullanılmaktadır. Pamidronat KPH tedavisinde yüksek verimliliğe sahiptir (15). Parenteral pamidronat kullanımı güncel tedavi yaklaşımlarındandır. Birçok hastada intravenöz pamidronatin, kısa kullanım süreleri sonucunda kemik ağrısını azalttığı gözlenmiştir. Serum ALP seviyeleri 3-4 ay kullanımından sonra %50-70 düşüş gösterir ve biyokimyasal cevap uzun sürer (13-15). IV pamidronat iyi tolere edilen bir ajandır. Geçici febril reaksiyon, myalji, lenfopeni ilk doz

reaksiyonu olarak bildirilmiştir. Geçici nötropeni, tromboslebit, semptomatik hipokalsemi, üveit, sklerit diğer nadir komplikasyonlardır. Oral kullanıma uygun değildir, gastrointestinal intoleransa yol açar (10-15). Bir çalışmada altı ay, günlük 600 mg oral pamidronat ile IV 20 mg/gün on günlük ve IV 40 mg/gün beş günlük tedavi rejimleri karşılaştırılmıştır. Oral kullanımda sindirim intoleransı gözlenmiş, parenteral kullanımda ciddi bir yan etkiye rastlanmamakla beraber terapötik etkinlikleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (18). Olgumuzda kullanmayı düşündüğümüz IV pamidronat tedavisini, preparatin elde edilememesi nedeni ile gerçekleştiremedik. Pamidronat ülkemizde kolaylıkla ulaşılabilen bir preperat değildir.

Düzen yandan birçok çalışmada alendronatın KPH'da kullanılan en aktif ikinci kuşak bifosfonat türevlerinden olduğu gösterilmiştir (16-17-19-20). Ülkemizde rahatlıkla bulunabilen bir preparattır. Osteolitik kemik lezyonları üzerinde, radyolojik gerileme ile ispatlanmış tedavi edici etkileri vardır. Serum ALP seviyelerini, HPLC' de hidroksiprolin itrahını azaltır (7). Olgumuzda tedavi öncesi artmış bulunan serum ALP ve HPLC seviyelerinde normale dönüş saptanmıştır.

Alendronat tedavisinin etkinliği, cevabin süresi ve güvenilirliği doza bağlı olarak değişir (20). Bir çalışmada yirmi KPH olgusuna oral 20 mg/gün ve 40 mg/gün dozlarında 6 aylık iki farklı tedavi rejimi uygulanmıştır. 40 mg alan grupta HPLC itrahi, serum ALP seviyelerindeki düşüş (tedavi

öncesi değerin %47'si) daha anlamlı bulunmuş, 20 mg alan grupta bu düşüş oranının yetersiz olduğu (tedavi öncesi değerin %77'si) saptanmıştır. Ne var ki 40 mg alendronat verilen grupta yüksek gastrointestinal yan etki insidansına rastlanmıştır. Bu grupta üç hasta gastrik ve özofajial rahatsızlıklar nedeni ile tedaviyi bırakmak zorunda kalmışlardır (20). Alendronatın yan etkilerinin araştırıldığı, 475000 reçetelik bir çalışmada oluşan 1213 komplikasyonun %26'sı ciddi kimyasal özofajit ile ilişkili bulunmuştur. Bu komplikasyonun, ilaçın az su ile alınımı ve önerildiğinin kullanımından hemen sonra hemen yatar pozisyon almanın etkisi ile oluştuğu görülmüştür. Diğer yan etkiler ise kemik ağrısında geçici bir artış, ateş, miyalji, hafif lökopenidir (21). Biz de olgumuzda yeterli hastalık baskınması elde etmek ve hastayı yan etkiye maruz bırakmamak amacıyla 6 ay süre ile 30 mg/gün oral alendronat kullandık. Olgumuzda bu tür ya da başkaca hiç bir yan etki 6 aylık takip süresince görülmemiştir. KPH'da alendronatın IV kullanımının da etkin olduğu gösterilmiştir (19).

Sonuçta, KPH progressif doğası, ciddi komplikasyonları ve sonuçta da yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan bir hastalıktır. Tedavide güncel yaklaşım aktif hastalığı olup komplikasyon geliştirmeye aday olan semptomatik veya asemptomatik hastaların tedavi edilmesi yönündedir. Bu çerçevede alendronat da etkin bir tedavi yaklaşımı olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Reginster JY, Lecart MP: Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. *Bone*. 1995; 17:4858-4888.
2. Tiegs RD: Paget's disease of bone: Indications for treatment and goals of therapy. *Clin Ther*. 1997; 19:1309-1329.
3. Papapoulos SE: Paget's disease of bone: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. *Baillieres, Clin Endocrinol Metab*. 1997; 11:117-143
4. Deuxchaisnes CN, Devogelaer JP: Paget's Disease of Bone: Klippel JH, Dieppe PA eds *Rheumatology*, London, Philadelphia, Sydney, St Louis, Tokyo: Mosby, 1998; 8.45.1-6.
5. Bone HG, Cody DD, Monsell EM: Application of quantitative computed tomography to Paget's disease of bone. *Semin Arthritis Rheum*. 1994; 23:244-247.
6. Mirra JM, Brien EW, Tehranzadeh J: Paget disease of bone: Review with emphasis on radiologic features. *Skeletal Radiol*. 1995; 24:163-171.
7. Meunier PJ, Vignot E: Therapeutic strategy in paget's disease of bone. *Bone* 1995; 17:4898-4918.
8. Patel S, Coupland CA, Stone MD, Hosking DJ: Comparison of methods of assessing response of Paget's disease to biphosphonate therapy. *Bone*. 1995; 16:193-197.
9. Fitz P, Liole F, Kuntz D: Treatment of patients with advanced Paget's disease of bone. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23:268-269.
10. Hamdy RC: Clinical features and pharmacologic treatment of Paget's disease. *Endocrinol Metab. Clin North Am* 1995; 24:421-436.

11. Laboshitzky R, Bar R, Shalom R: Calcitonin nasal spray for Paget's disease of bone. *Harefuah*. 1995; 15:358-362 .
12. Singer FR, Minoofar PN: Biphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab*. 1995; 6:259-288.
13. Thomas DW, Sheperd JP: Paget's disease of bone: Current in pathogenesis and treatment. *J Oral Pathol Med* 1994; 23:12-16.
14. Aaseth J, Syversen U, Forre G: Diphosphonates pharmacology and clinical use. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998; 118:1064-1066.
15. Singer FR, Minoofar PN: Biphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab* 1995; 6:259-288.
16. Kanis JA, Gertz BJ, Singer F, Ortolani S: Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1995; 5:1-13.
17. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Husking DJ, Cundy T, Kotowicz MA et al: Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate a randomized, placebo, controlled trial. *Am J Med* 1996;101:341-348.
18. Papesack T, Karmali R, Gillet C, Francois D, Fuss M: Paget's disease of bone: Five regimen of pamidronate treatment. *Clin Rheumatol*. 1994; 13:39-44.
19. O'Doherty DP, McCloskey EV, Vasikaran S, Khan S, Kanis JA: The effects of intravenous alendronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1094-2000.
20. Adami S, Mian M, Gatti P, Rossini M, Zamberlan N, Bertoldo F: Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 1994; 15:415-417 .
21. Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK: Eusophagitis assosiated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335:1061-1021.