EFEITO COLATERAL DOS BISFOSFONATOS EM PACIENTES COM OSTEOPOROSE

BISPHOSPHONATE EFFECT IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

JOSÉ CARLOS FERREIRA JUNIOR¹, PEDRO ALBINO CAMPOS¹, ANDRÉ ESCHER TOLENTINO¹, EDIANY MATIAS QUARESMA¹, RONAN MARRA BORGES², NATANI SANTOS LEITE², BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA GUIMARÃES^{3*}

1. Médico(a), graduado no curso de medicina da Universidade José do Rosário Vellano – Unifenas-BH; 2. Médico(a), graduado no curso de medicina no Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto ITPAC – Porto Nacional; 3. Acadêmico do curso de graduação de Medicina da Faculdade de Minas-BH.

* Faculdade de Minas (FAMINASBH) - Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Cloris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744007. bernardocsg1@gmail.com

Recebido em 01/07/2019. Aceito para publicação em 29/07/2019

RESUMO

A osteoporose é causada pelo efeito de reabsorção óssea em excesso da formação óssea. Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea com relativamente poucos efeitos colaterais segundo os estudos. Como resultado, eles são amplamente utilizados para a prevenção e tratamento da osteoporose. O presente trabalho tem como objetivo abordar sobre o uso dos bisfosfonatos e seus riscos em pacientes com osteoporose. Tem-se como conclusão que os bisfosfonatos reduzem risco de fraturas; a incidência de efeitos adversos secundários é muito baixa se forem seguidas instruções de administração adequada; não deve ser usadas em pacientes com distúrbios esofágico, bypass gástrico em Y-de-Roux e em pacientes com clearance de creatinina abaixo de 30. Dados adicionais que examinam o risco de fratura após a descontinuação da terapia com bisfosfonatos são necessários para definir melhor a duração da terapia para pacientes individuais e para o medicamento.

PALAVRAS-CHAVE: Osteoporose, bisfosfonatos, usos, efeitos adversos.

ABSTRACT

Osteoporosis is more by the effect of bone resorption in excess of bone formation. Bisphosphonates inhibit bone resorption based on collateral binds according to the studies. As a result, they are widely used for prevention and treatment of osteoporosis. The aim of the present study is to discuss the use of bisphosphonates and their risks in patients with osteoporosis. It is concluded that bisphosphonates are a risk of fractures; the adverse effects are very low for proper administration guidelines followed; should not be removed in patients with esophageal disorders, Roux-en-Y gastric bypass and in patients with creatinine disorder below 30. Data should be examined for risk of fracture following discontinuation of bifurcation therapy are needed to better define duration of therapy for individual patients and for the drug.

KEYWORDS: Osteoporosis, bisphosphonates, uses, adverse effects.

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma condição metabólica causada pelo efeito de reabsorção óssea em excesso na formação óssea. Há uma redução da densidade mineral óssea (DMO) e o risco de fratura. Sobre o ponto de vista epidemiológico existe alta prevalência principalmente em mulheres. A idade é considerada um fator de risco, após os 40 anos, foi encontrada 33% de osteoporose e 11,5% de fraturas osteoporóticas. Dados extraídos do ministério da saúde evidenciam que um número de 512.387 internações de mulheres no período de 2013 a março de 2018 com idade menor de 40 anos no Brasil por fratura de fêmur e de outras estruturas ósseas¹.

As causas mais comuns de osteoporose são a deficiência de estrogênios pós-menopáusicas, a imobilização e sedentarismo, e os efeitos secundários da medicação com corticosteroides. Os bisfosfonatos são os medicamentos mais prescritos e tem como papel farmacológico inibir a reabsorção óssea com relativamente poucos efeitos colaterais segundo os estudos. Como resultado, eles são amplamente utilizados para a prevenção e tratamento da osteoporose. Porém, estudos recentes questionam o benefício do uso prolongado de bisfosfonatos e demonstram que os bisfosfonatos retardam a deterioração estrutural do osso através da redução da frequência de ativação de novas unidades de remodelação óssea, ou seja, da redução o *turnover* ósseo, mas não há evidencia de que restaurem o equilíbrio reabsorção/formação óssea^{1,2}.

No que diz respeito ao processo fisiológico, sabe-se que o osso humano é um tecido ativo e possui um processo de remodelagem que é realizado por duas células que compõem a estrutura óssea. Os osteoclasto que exerce uma função de degradação e os osteoblastos com papel de formação óssea. Os níveis séricos do hormônio estrogênio, paratormônio (PTH), insulina, hormônios tireoidianos e vitamina D ativa e glicocorticoide têm um papel importante no estímulo no processo de remodelamento ósseo, devido ao fato de os osteoblastos possuem receptores para tais componentes. Conforme o avanço da idade avançando no indivíduo,

há um desequilíbrio no processo de remodelamento ósseo, isso se corrobora principalmente em mulheres pós-menopausa (após 50 anos) onde a atividade osteoclástica é maior do que a osteoblástica³.

No esqueleto humano há de 1 a 3 milhões de pontos de reabsorção com unidades osteorremodeladoras ativas. Nos estados caracterizados pela osteopenia e sua consequente osteoporose, há uma hiperatividade das unidades osteorremodeladoras, em especial dos clastos que atuam diretamente sobre a superfície óssea, retirando os íons minerais pela liberação de ácidos na sua interface, via borda ativa. Os bisfosfonatos são utilizados como medicamentos controladores da osteopenia, na prevenção da osteoporose, entre outras indicações. Ao serem incorporadas à matriz óssea, juntamente com os íons minerais, especialmente o cálcio, as moléculas de bisfosfonatos tomam parte na estrutura óssea e posteriormente serão reabsorvidas durante a remodelação natural do esqueleto. No tratamento da osteoporose, o medicamento de escolha são os bisfosfonatos, os quais tem atuação farmacológica inibindo a reabsorção óssea atividade das células osteoclásticas. Sobre o ponto de vista teórico há uma supressão prolongada do remodelamento ósseo que favorece o acúmulo de microfraturas e o surgimento de fraturas atípicas. O presente trabalho tem como objetivo analisar os artigos encontrados e abordar sobre o uso dos bisfosfonatos na redução da DMO e seus riscos em pacientes com osteoporose⁴.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia do presente trabalho consiste em realizar uma busca de dados em evidências científicas com o objetivo de avaliar sobre o uso dos bisfosfonatos na redução da DMO e seus riscos em pacientes com osteoporose. Desse modo coleta de dados foi realizada nas bases de dados *Cochrane library* e *Uptodate* como fator de inclusão documentos em inglês. As palavras chaves utilizadas forma: “*osteoporosis*”, “*bisphosphonates*”, “*uses*”, “*adverse effects*”, “*pharmacological therapies*”. Foram encontrados 140 documentos. Em seguida selecionado de acordo com critérios de inclusão 26 artigos. Foram avaliados por meio da análise dos títulos e metodologia utilizados para comprovar ou corroborar as evidências prévias. Os artigos foram selecionados através de pesquisas da eficácia dos medicamentos relacionados ao uso dos principais bisfosfonatos e seus efeitos colaterais.

3. DESENVOLVIMENTO

Contexto histórico bisfosfonatos

Sobre o contexto histórico, os bisfosfonatos foram descobertos como análogos do pirofosfato inorgânico (PPi), e com a função de inibidores da calcificação. A propriedade de inibição da reabsorção óssea impulsionou a sua subsequente aplicação na medicina clínica. Os primeiros registros da utilização dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose datam de 1976, quando foi administrado etidronato por via oral a

10 mulheres pós-menopáusicas, com uma melhoria significativa no balanço do cálcio. Desde então, vários bisfosfonatos foram submetidos a ensaios clínicos tendo como endpoint a ocorrência de fraturas, o que resultou na autorização de introdução no mercado de alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico para o tratamento da osteoporose pós-menopausa. A partir da década de 90 do século XX foram feitos avanços na compreensão dos seus mecanismos de ação. No entanto ainda persistem dúvidas e incertezas nos contextos das evidências que devem ser esclarecidas em novas investigações científicas e ensaios clínicos^{1,2,3}.

Osteoporose

A osteoporose é caracterizada pela redução da massa óssea devido um descontrole da atividade osteoclástica e osteoblástica. O mecanismo consiste na ação exacerbada dos osteoclastos que tem como principal ação no organismo a reabsorção óssea, além disso, existe a baixa produção de massa óssea devida a uma ação mais reduzida dos osteoblastos, causando dessa forma o enfraquecimento e consequentemente aumentando o risco de fratura que tem como seus principais focos as áreas da coluna vertebral e quadril. Na clínica é importante a diferenciação da osteoporose em primária, que geralmente é idiopática, e secundária, que usualmente é decorrente de alguma inflamação, medicamento ou patologias. A forma primária é classificada em dois tipos: I e II. O tipo I é conhecido também como pós-menopausa como descrito neste artigo, nesses casos existe rápida perda óssea que atinge predominantemente o osso trabecular e é associada a fraturas das vértebras e do rádio distal. Com relação ao uso dos Bisfosfonatos^{2,4}.

Efeitos colaterais: Câncer de esôfago

De 1995 a 2009, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA recebeu relatos de 34 pacientes nos Estados Unidos que receberam um diagnóstico de câncer de esôfago enquanto usavam alendronato. Além disso, 34 pacientes da Europa e do Japão foram relatados como tendo câncer de esôfago após o uso de bisfosfonatos. Resultados de meta-análises de estudos observacionais são inconsistentes. Relatórios usando dados de registros nacionais europeus e registros de beneficiários do Medicare nos Estados Unidos não mostraram um aumento do risco de câncer de esôfago entre indivíduos com osteoporose ou fratura que estavam recebendo bisfosfonatos orais em comparação com aqueles que não eram. Estudos que usam dados do Banco de Dados de Pesquisa em Prática Geral do Reino Unido (UKGPRD) relatam resultados conflitantes, conforme ilustrado pelo seguinte: Em um estudo de caso-coorte, mais de 46.000 usuários de bisfosfonatos foram comparados com um número similar de controles pareados por idade e sexo.^{2,5} O tempo médio de seguimento foi de 4,5 e 4,4 anos nas coortes de bisfosfonatos e controle, respectivamente. Toda a coorte de bisfosfonatos e 9% da coorte de controle receberam

pelo menos uma prescrição de bisfosfonatos orais durante o acompanhamento. Não houve diferença no risco de câncer esofágico e gástrico combinado ou câncer de esôfago sozinho (HR 1,07, IC 95% 0,77-1,49) entre as duas coortes. Outra análise de caso-controle, mostrou que mais de 15.000 adultos com câncer gastrointestinal (2954 pacientes com câncer de esôfago) foram comparados com 77.750 controles^{3,5}. O período médio de observação foi de 7,5 anos. Comparado com pacientes que não receberam a prescrição de um bisfosfonato, aqueles que receberam pelo menos uma prescrição, tiveram um risco aumentado de câncer de esôfago (risco relativo ajustado [RR] 1,30, IC 95% 1,02-1,66). Além disso, o risco de câncer de esôfago foi significativamente maior em pacientes que receberam 10 ou mais prescrições do que naqueles que receberam de uma a nove prescrições (RR 1,93 e 0,66, respectivamente), e o risco também aumentou com a duração do uso. O risco de câncer gástrico ou colorretal não aumentou após a prescrição de bisfosfonatos^{1,6}.

Risco do Bisfosfonatos intravenoso

Os bisfosfonatos intravenosos (IV) estão frequentemente associados a uma reação de fase aguda em 24 a 72 horas após a infusão, caracterizada por febre baixa, mialgias e artralgias. Ou seja, sintomas semelhantes da gripe^{1,6,7}. O tratamento com agentes antipiréticos (ibuprofeno ou acetaminofeno) geralmente melhora os sintomas, e a recorrência dos sintomas diminui com infusões subsequentes. No estudo Resultados de Saúde e Incidência Reduzida com Ácido Zoledrônico Uma vez Anual (HORIZON), os efeitos colaterais mais comumente relatados foram febres, sintomas de gripe, mialgia, cefaleia e artralgia, que ocorreram três dias após a primeira infusão em 32 por cento de indivíduos no grupo do ácido zoledrônico. Os sintomas pós-dose diminuíram em frequência no grupo do ácido zoledrônico após a segunda e terceira infusão (6,6 e 2,8 %, respectivamente)⁷.

Riscos em comum para Bisfosfonatos oral e intravenoso

Hipocalcemia - Tanto os bisfosfonatos orais como os intravenosos (IV) podem causar hipocalcemia transitória, mas ocorre mais frequentemente após administração intravenosa do que oral. O risco de hipocalcemia é maior e a duração é maior em pacientes com hipoparatiroidismo, deficiência de vitamina D ou ingestão inadequada de cálcio. No ensaio Resultados da Saúde e Incidência Reduzida com Ácido Zoledrônico uma vez Anual (HORIZON), a hipocalcemia (cálcio <8,3 mg / dL [2,075 mmol / L]) ocorreu mais frequentemente com ácido zoledrônico IV do que com placebo (1,3 versus 0,02%). A hipocalcemia foi observada 9 a 11 dias após a infusão e foi relatada como transitória e assintomática. Todos os pacientes deste estudo receberam diariamente suplementação oral de cálcio e vitamina D⁸. Os pacientes que recebem bisfosfonatos devem tomar suplementos de cálcio e vitamina D. No entanto, os suplementos de cálcio

podem interferir na absorção de bisfosfonatos e não devem ser tomados por pelo menos uma hora após a administração de bisfosfonatos orais⁶.

Dor musculoesquelética - Apesar de raros, alguns pacientes apresentaram dor musculoesquelética grave (dor óssea, articular e / ou muscular) em dias, meses ou anos após o início de um bisfosfonato, e os sintomas nem sempre se resolvem completamente com a descontinuação da terapia. Um alerta da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aconselha os médicos prescrevendo bisfosfonatos para discutir os sintomas musculoesqueléticos com seus pacientes, e os pacientes devem entrar em contato imediatamente com o seu médico se esses sintomas ocorrerem. Em pacientes que desenvolvem dor musculoesquelética grave, os bisfosfonatos devem ser descontinuados⁹.

Renal - Os bisfosfonatos não são recomendados para uso em pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 30 (risendronato, ibandronato) a 35 (alendronato, ácido zoledrônico) mL / min. Houve relatos isolados de insuficiência renal e insuficiência renal aguda após administração de ácido zoledrônico, particularmente em pacientes com mieloma múltiplo, mas também raramente naqueles tratados para osteoporose e naqueles que receberam terapia diurética concomitante.⁹ Antes de cada infusão de ácido zoledrônico, os médicos devem medir a creatinina sérica e certificar-se de que os pacientes estejam adequadamente hidratados. O ácido zoledrônico deve ser administrado por perfusão durante um período mínimo de 30 minutos^{7,10}.

Efeitos colaterais oculares - Efeitos colaterais oculares, incluindo dor, visão turva, conjuntivite, uveíte e esclerite foram relatados com a maioria dos bisfosfonatos. No entanto, essas complicações parecem ser raras^{3,4,7}.

Fibrilação atrial - Os bisfosfonatos em geral não foram associados a arritmias atriais. No entanto, no ensaio HORIZON Pivotal Fracture, o número de doentes com arritmia, incluindo fibrilhação atrial (FA) grave, foi superior no grupo do ácido zoledrônico em comparação com o grupo placebo (1,3 versus 0,5%). Em contraste, um aumento na arritmia atrial não foi observado no HORIZON *Recurrent Fracture Trial*, que incluiu indivíduos mais velhos e dosagem idêntica. Além disso, um aumento na FA não foi observado no Ensaio de Extensão de Fratura Pivotal HORIZON. A hipocalcemia pode estar relacionada à FA. No entanto, a maioria dos eventos ocorreu mais de 30 dias após a infusão, momento em que a hipocalcemia transitória leve teria se resolvido. Se a reação de fase aguda contribuiu para o risco de FA não é clara^{11,12}.

Osteonecrose da mandíbula - A osteonecrose da mandíbula (ONJ, ou necrose avascular da mandíbula), frequentemente associada a dor, inchaço, osso exposto, infecção local e fratura patológica da mandíbula, é uma complicação rara da terapia com bisfosfonatos. Quando ocorre em um paciente tratado com bisfosfonatos para osteoporose, a terapia deve ser descontinuada¹³.

Prevalência e fatores de risco - Embora a maioria dos casos tenha sido em pacientes com câncer ou em

pacientes com comprometimento do sistema imune (particularmente mieloma múltiplo e câncer de mama metastático) tratados com altas doses de bisfosfonatos intravenosos, foram observados casos em pacientes com osteoporose pós-menopausa. bisfosfonatos orais¹⁴. Estimou-se que o risco de ONJ é de aproximadamente 1 em 10.000 a 1 em 100.000 pacientes-ano em pacientes que tomam bisfosfonatos orais para osteoporose. Os fatores de risco para o desenvolvimento de ONJ ao tomar bisfosfonatos incluem administração IV, câncer e terapia antineoplásica, dose e duração da exposição, extrações dentárias, implantes dentários, dentaduras mal ajustadas, glicocorticoides, tabagismo, diabetes e doença dentária preexistente. Existem poucos dados sobre o risco de ONJ em pacientes que usam bisfosfonatos IV em doses recomendadas para o tratamento da osteoporose. Em dois ensaios clínicos de ácido zoledrônico versus placebo para o tratamento da osteoporose, houve dois casos potenciais de ONJ (um em cada grupo). Em relação a prevenção, os pacientes que iniciam ou continuam o tratamento com bisfosfonatos orais para o tratamento da osteoporose, a Sociedade Americana de Pesquisa Óssea e Mineral (ASBMR) recomenda que os médicos discutam o risco, sinais e sintomas da ONJ e os fatores de risco para o desenvolvimento da ONJ. Embora uma boa higiene bucal e visitas regulares ao dentista sejam encorajadas, uma consulta odontológica antes do início dos bisfosfonatos orais não é necessária. No entanto, se um procedimento odontológico invasivo (por exemplo, implante ou extração dentária) já estiver planejado, frequentemente adiamos a terapia com bisfosfonatos por alguns meses até que a cicatrização da mandíbula esteja completa¹⁵. Caso um paciente já estiver tomando bisfosfonatos, a abordagem é incerta e há poucos dados para guiar o manejo. Em particular, não há dados que sugiram que a interrupção dos bisfosfonatos antes de procedimentos odontológicos invasivos diminuíse o risco de ONJ. Alguns médicos pedem aos pacientes para interromperem os bisfosfonatos e retomarem novamente quando a cicatrização estiver completa, enquanto outros sugerem não parar os bisfosfonatos. Normalmente, seguimos as diretrizes da Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais, que sugerem realizar cirurgias dentoalveolares, como extrações e implantes, como sempre, em pacientes que foram tratados com bisfosfonatos orais por menos de quatro anos e não apresentam fatores de risco clínicos^{16,17,18}. Eles sugerem a descontinuação dos bisfosfonatos por dois meses antes de realizar a cirurgia dentária se um paciente tiver sido tratado por mais de quatro anos ou tiver tomado glicocorticoides concomitantes. Os bisfosfonatos são reiniciados quando o osso está curado¹⁹.

Esses critérios foram escolhidos com base na fisiologia óssea e na farmacocinética de medicações antirreabsortivas, bem como em estudos que mostram um melhor resultado do tratamento com ONJ com a descontinuação dos bisfosfonatos²⁰. O uso de marcadores de renovação óssea para tomar decisões de continuação / descontinuação não é recomendado. Uma

Força Tarefa Internacional sobre Osteonecrose da Maxila sugere a interrupção dos bisfosfonatos em pacientes com alto risco para ONJ, mas com baixo risco de consequências adversas para a saúde óssea. Pacientes de alto risco incluem aqueles que necessitam de cirurgia oral invasiva extensa e aqueles com múltiplos fatores de risco para ONJ (câncer e terapia antineoplásica, diabetes, doença periodontal, glicocorticoides, tabagismo). O tratamento do ONJ, uma vez presente, é semelhante em pacientes com osteoporose ou câncer²¹.

Outro fator associado segundo os estudos são as fraturas atípicas do fêmur, elas são complicações raras da terapia com bisfosfonatos crônicos (tratamento mediano de sete anos). O tratamento da osteoporose com bisfosfonatos por até cinco anos geralmente não está associado a fraturas atípicas e não é um motivo para adiar a terapia com bisfosfonatos em mulheres com alto risco de fratura osteoporótica^{22,23}.

Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea pela supressão da atividade dos osteoclastos. Embora os dados de ensaios clínicos apoiem claramente o efeito benéfico dos bisfosfonatos na prevenção de fraturas osteoporóticas, existe a preocupação teórica de que a terapia prolongada possa levar à sobre-supressão da renovação óssea e aumento da fragilidade esquelética. Em estudos com animais, o acúmulo de bisfosfonatos em altas doses resulta em danos microscópicos²⁴. Embora achados similares não pareçam ser comuns pela histomorfometria em mulheres na pós-menopausa em terapia a longo prazo com bisfosfonatos, foram relatados casos individuais de fratura atípica (particularmente fraturas subtrocantéricas ou diafisárias) e severamente suprimida a rotatividade óssea²⁵.

Os resultados da maioria dos estudos observacionais, mas não todos, mostram um pequeno aumento no risco de fratura atípica com o uso de bisfosfonatos. Em uma meta-análise de seis estudos de coorte e cinco caso-controle examinando a associação de bisfosfonatos e fraturas atípicas, o risco de fratura atípica foi aumentado em usuários de bisfosfonatos (razão de risco 1,70, IC 95% 1,22-2,37). A meta-análise foi limitada pela heterogeneidade, provavelmente relacionada a diferenças no desenho do estudo, características do paciente, seleção de controles e diferentes definições de fratura atípica²⁶.

4. CONCLUSÃO

A incidência de efeitos adversos secundários é muito baixa se forem seguidas instruções de administração adequada; não deve ser usada em pacientes com distúrbios esofágico, bypass gástrico em Y-de-Roux e em pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 30. Dados adicionais que examinam o risco de fratura após a descontinuação da terapia com bisfosfonatos são necessários para definir melhor a duração da terapia para pacientes individuais e para o medicamento. Os bisfosfonatos intravenosos (IV) são frequentemente associados a uma reação de fase aguda em 24 a 72 horas após a infusão, caracterizada por febre baixa, mialgias e artralgias. O tratamento com agentes antipiréticos

(ibuprofeno ou acetaminofeno) geralmente melhora os sintomas. Raramente, os pacientes apresentaram dor musculoesquelética grave (dor óssea, articular e / ou muscular) nos dias, meses ou anos após o início do uso de um bisfosfonato, e os sintomas nem sempre se resolvem completamente com a descontinuação da terapia. Osteonecrose da mandíbula (ONJ) é uma complicação rara da terapia com bisfosfonatos para o tratamento da osteoporose.

REFERÊNCIAS

- [1] Reid IR. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review of their contribution and controversies. *Skeletal Radiol.* 2011; 40:1191.
- [2] Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, *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. *N Engl J Med.* 1995; 333:1437.
- [3] Chesnut CH 3rd, 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.
- [4] Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, *et al.* Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med.* 1996; 101:488.
- [5] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, *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; 348:1535.
- [6] Bauer DC, Black D, Ensrud K, *et al.* Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med.* 2000; 160:517.
- [7] Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, *et al.* Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77:1044.
- [8] de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, *et al.* Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med.* 1996; 335:1016.
- [9] Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. *Arch Intern Med.* 2001; 161:107.
- [10] Kelly R, Taggart H. Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice. *BMJ.* 1997; 315:1235.
- [11] Miller PD, Woodson G, Licata AA, *et al.* Rechallenge of patients who had discontinued alendronate therapy because of upper gastrointestinal symptoms. *Clin Ther.* 2000; 22:1433.
- [12] Donahue JG, Chan KA, Andrade SE, *et al.* Gastric and duodenal safety of daily alendronate. *Arch Intern Med.* 2002; 162:936.
- [13] Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc.* 2002; 77:1031.
- [14] Harris ST, Watts NB, Genant HK, *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.* 1999; 282:1344.
- [15] Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, *et al.* Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77:262.
- [16] McClung MR, Miller PD, Brown JP, *et al.* Efficacy and safety of a novel delayed-release risedronate 35 mg once-a-week tablet. *Osteoporos Int.* 2012; 23:267.
- [17] Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnicksen SL, *et al.* Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:141.
- [18] Bonnicksen S, Saag KG, Kiel DP, *et al.* Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2631.
- [19] Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, *et al.* Comparative gastrointestinal safety of weekly oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2009; 20:1735.
- [20] Lanza F, Schwartz H, Sahba B, *et al.* An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:3112.
- [21] Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med.* 2009; 360:89.
- [22] Andrici J, Tio M, Eslick GD. Meta-analysis: oral bisphosphonates and the risk of oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36:708.
- [23] Sun K, Liu JM, Sun HX, *et al.* Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2013; 24:279.
- [24] Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med.* 2009; 360:1789; author reply 1791.
- [25] Abrahamsen B, Pazianas M, Eiken P, *et al.* Esophageal and gastric cancer incidence and mortality in alendronate users. *J Bone Miner Res.* 2012; 27:679.
- [26] Green J, Czanner G, Reeves G, *et al.* Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ.* 2010; 341:c4444.