



Formación médica continuada

## Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget

Leticia Lojo Oliveira\* y Antonio Torrijos Eslava

Unidad Metabólica Ósea, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 30 de mayo de 2011

Aceptado el 9 de junio de 2011

On-line el 9 de enero de 2012

#### Palabras clave:

Enfermedad ósea de Paget

Osteítis deformante

Tratamiento

Bifosfonatos

#### Keywords:

Paget's disease of bone

Osteitis deformans

Treatment

Bisphosphonates

### R E S U M E N

La enfermedad ósea de Paget es el paradigma de alteración focal esquelética con remodelado óseo acelerado. A lo largo de los años se han utilizado diferentes fármacos para el control de la actividad pero, desde la introducción de los bifosfonatos en la terapéutica de esta enfermedad, éstos se han convertido en el tratamiento de elección. A lo largo de esta revisión se abordarán de manera actualizada las indicaciones terapéuticas, los fármacos disponibles y la monitorización de la respuesta.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Treatment of Paget's disease of bone

#### A B S T R A C T

Paget's disease of bone is the paradigm of bone focal distortion with accelerated bone turnover. Over the years, a number of different drugs have been used to control its activity but, since biphosphonates were introduced for the treatment of the disease, they have become the preferred treatment. This review will update the therapeutic indications, available drugs and therapeutic response monitoring.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EOP), también conocida como osteítis deformante, fue descrita por primera vez en 1876 por el cirujano inglés (James Paget)<sup>1</sup>. Se trata de una alteración focal esquelética en la que el remodelado óseo está acelerado, con un aumento inicial de la resorción ósea seguida de una actividad osteoblástica excesiva. Como consecuencia de esto, se produce deformidad y aumento del tamaño del hueso con un patrón defectuoso y desorganizado (hueso plexiforme) y por tanto, más susceptible a las fracturas y deformidades.

Su etiología es desconocida. La hipótesis etiopatogénica actual es compleja, incluye un fenómeno de sensibilización inicial por una agente ambiental que, con el condicionante genético adecuado daría lugar al desarrollo de la enfermedad<sup>2</sup>.

Su diagnóstico es raro antes de los 40 años, y en la mayoría de las series predomina en varones. Su distribución geográfica es irregular con áreas de alta prevalencia, detectándose en la mayoría de las series una tendencia a la agregación familiar<sup>3</sup>.

La mayoría de los pacientes se muestran asintomáticos, siendo la afectación poliostótica la forma predominante. Los síntomas principales, cuando están presentes, son el dolor y la deformidad ósea. El diagnóstico se realizará con la obtención de imágenes características mediante radiología simple, y con la gammagrafía con Tecnecio<sup>99</sup> podremos realizar un mapa topográfico de la enfermedad. Sólo se recurrirá a otras técnicas de imagen en aquellos casos que planteen dudas diagnósticas. La evaluación de marcadores bioquímicos de recambio óseo dará información indirecta tanto de la actividad de la enfermedad, como de la respuesta terapéutica.

Por sus características patogénicas la base del tratamiento de la EOP son los fármacos antirresortivos con los que se intenta conseguir la normalización del recambio óseo. Desde la introducción en 1970 de los bifosfonatos, estos agentes se han convertido en el tratamiento de elección<sup>4-13</sup> tanto por su mejor perfil de eficacia como por su seguridad frente a la calcitonina que era el antirresortivo utilizado hasta entonces.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [leticialojooliveira2@yahoo.es](mailto:leticialojooliveira2@yahoo.es) (L. Lojo Oliveira).

## Objetivos e indicaciones terapéuticas

Antes de comentar los principales fármacos disponibles y sus características individuales vamos a definir los objetivos del tratamiento y sus principales indicaciones.

El objetivo del tratamiento será el control de los síntomas y la normalización de los marcadores de remodelado, todo ello sin alterar la mineralización y normalizando la estructura ósea<sup>11</sup>. Lo que se intenta conseguir es la prevención de futuras complicaciones con una intervención terapéutica precoz, hecho que por el momento carece de evidencia.

### Indicaciones terapéuticas

Actualmente podemos decir que hay indicaciones ampliamente aceptadas, recogidas en consensos, recomendaciones y guías<sup>4,5,7,9-14</sup> que serían las siguientes:

- Pacientes sintomáticos (dolor óseo por la enfermedad o secundario a fracturas por fragilidad, artropatía, síndromes neurológicos compresivos, insuficiencia cardiaca por alto gasto).
- Tratamiento preoperatorio de cirugía electiva sobre hueso pagético con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas intraoperatorias.
- Hipercalcemia. Aparece con poca frecuencia y se produce en pacientes con afectación extensa y tras periodos de inmovilización prolongada.
- Afectación de áreas críticas con susceptibilidad para el desarrollo de complicaciones graves (huesos largos, base del cráneo, columna vertebral especialmente por encima de L2, y zonas adyacentes a grandes articulaciones, lesiones líticas)

El dilema de la indicación terapéutica en la EOP se presenta en sujetos asintomáticos pero con datos de actividad bioquímica o por imagen. El tratamiento tiene como fin evitar el desarrollo de complicaciones con una intervención precoz. Estas recomendaciones están basadas en estudios de poca potencia estadística y consideraciones teóricas. De hecho en 2010 se presentaron los datos del estudio PRISM<sup>15</sup>, un estudio en el que se compararon dos estrategias de tratamiento con bifosfonatos. Una estrategia intensiva en la que se trataban pacientes con elevación de fosfatasa alcalina estuviesen o no sintomáticos, siendo el objetivo primario la normalización bioquímica. Y otra, en la que se trataban sólo a pacientes sintomáticos. Lo que se pretendía era determinar si la estrategia intensiva, en la que se trataban pacientes asintomáticos pero con actividad bioquímica, prevenía el desarrollo de complicaciones futuras. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en las necesidades de recambio protésico, número de fracturas, pérdida de audición ni en una mejora de la calidad de vida. Si bien hay que decir que el estudio tiene limitaciones en el diseño y en el escaso tiempo de seguimiento (3 años de media), así como que entre los bifosfonatos utilizados no se encontraba el ácido zoledrónico que es el fármaco más potente de los que disponemos en la actualidad.

Por lo tanto, se necesitan estudios bien diseñados a largo plazo para determinar la realidad de la prevención del desarrollo de complicaciones en la EOP y para disponer de datos que puedan condicionar de forma determinante las decisiones terapéuticas.

De todas formas, y aun a pesar de la falta de evidencia, la tendencia es a tratar a este tipo de pacientes en los que se presupone mayor riesgo de futuras complicaciones.

**Tabla 1**

Clasificación de los bifosfonatos en función del grupo amino.

BIFOSFONATOS NO AMINADOS	BIFOSFONATOS AMINADOS
Etidronato	Pamidronato
Tiludronato	Alendronato
Clodronato	Risedronato
	Ibandronato
	Neridronato
	Olpadronato
	Ácido zoledrónico

## Tratamiento farmacológico

### Moduladores de la actividad

La base del tratamiento de la EOP es la utilización de agentes antirresortivos con el fin de disminuir el elevado recambio óseo y la actividad del osteoclasto. A lo largo de los años se han utilizado distintos fármacos, pero desde la introducción en 1970 de los bifosfonatos, éstos se han convertido en el tratamiento antirresortivo de elección.

Todos los bifosfonatos comparten una estructura química común (dos moléculas de fosfato unidas a un átomo de carbono). Son análogos sintéticos de los pirofosfatos con potencia antirresortiva y actúan disminuyendo el remodelado y la resorción ósea. El efecto antiosteoclástico se consigue tanto por frenar la diferenciación de células precursoras comunes como por favorecer la apoptosis de osteoclastos maduros. Según su estructura se clasifican dependiendo de si contienen un grupo amino o no (*tabla 1. Clasificación de los bifosfonatos en función del grupo amino*), habiendo demostrado los bifosfonatos aminados un mejor perfil de eficacia y de seguridad.

Los bifosfonatos comercializados en España con aprobación para su uso en la EOP son: pamidronato, risedronato y ácido zoledrónico (aminados) y del grupo de no aminados el etidronato y el tiludronato (*tabla 2. Dosis de los BP aprobados en España*). Existen otros bifosfonatos que han demostrado eficacia en la enfermedad de Paget pero que no se han comercializado con esta indicación en nuestro país (alendronato, ibandronato, neridronato, olpadronato y clodronato).

#### • Primera generación de bifosfonatos

Los bifosfonatos no aminados han sido desplazados por los aminados como tratamiento de elección, y sólo se utilizarán en caso de contraindicación a dichos compuestos.

El *etidronato* fue el primer bifosfonato utilizado en la EOP y demostró una reducción del remodelado óseo superior a la calcitonina que era el agente antirresortivo utilizado hasta ese momento<sup>16</sup>. Sin embargo la detección de alteraciones en la mineralización ósea secundaria a la utilización de etidronato limitó la dosis y el tiempo de utilización (no debe exceder los 6 meses). Además se observó una reactivación precoz de la enfermedad y la aparición de resistencias en algunos pacientes<sup>17</sup>.

**Tabla 2**

Dosis de los bifosfonatos aprobados en España para la EOP

ETIDRONATO	5 mg/kg/d, 6 meses, vía oral
TILUDRONATO	400 mg/d, 3 meses, vía oral
RISEDRONATO	30 mg/dí2 meses, vía oral
PAMIDRONATO	30 mg/semana (6 dosis) o una primera dosis 30 mg y luego 60 mg / 2 semana (3 dosis) (dosis total 180-210 mg)
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO	5 mg intravenosos en dosis única

El **tiludronato** presentaba una potencia superior al etidronato sin la aparición de alteraciones en la mineralización consiguiendo una reducción de la fosfatasa alcalina de entre el 30,5 y el 76,1% que se mantiene a los 12 meses en hasta el 69% de los pacientes<sup>18-22</sup>.

El **clodronato** no tiene indicación para la EOP en España. La eficacia es similar a la del etidronato, aunque con periodos de remisión más prolongados. Tampoco se han visto efectos en la mineralización ósea<sup>23,24</sup>.

- **Aminobifosfonatos**

El tratamiento de la enfermedad de Paget sufrió un giro con la publicación en 1979 de un estudio con **pamidronato oral**<sup>25</sup>. Producía un rápido efecto antirresortivo, consiguiendo en unos meses la reconstitución de la formación ósea normal. Este estudio dio paso a una serie de publicaciones sobre el uso del pamidronato en la EOP tanto por vía oral como intravenosa que demostraban su superioridad frente a los bifosfonatos a aminados<sup>26-31</sup>. La pauta aprobada actualmente es la intravenosa (dosis en **tabla 2**). No se han descrito alteraciones de la mineralización ósea pero sí se han detectado resistencias en el retratamiento con este fármaco<sup>32</sup>.

Posteriormente se produjo el desarrollo de otro aminobifosfonato, el **alendronato**. Su eficacia se estableció en dos ensayos clínicos randomizados, uno frente a placebo<sup>33</sup> y otro frente a etidronato<sup>34</sup>, mostrando una normalización de la FAT en hasta un 60-70% de los pacientes a los 6 meses. En 2004 se publicó un estudio comparativo de alendronato oral frente a pamidronato intravenoso<sup>35</sup>. No se encontraron diferencias entre ambos grupos terapéuticos cuando se trataba de pacientes no tratados con bifosfonatos, pero el alendronato se mostraba superior en pacientes que habían sido tratados previamente con pamidronato. El alendronato no tiene indicación para la EOP en nuestro país.

Paralelamente al alendronato, se desarrolló el **risedronato** demostrando su eficacia en estudios abiertos<sup>36-38</sup> y frente a etidronato<sup>39</sup> con una reducción de la fosfatasa alcalina de entre el 66 y el 80%. Actualmente el risedronato es el único aminobifosfonato de administración oral que tiene indicación en nuestro país para la EOP.

El bifosfonato de más reciente introducción en el tratamiento de la EOP es el **ácido zoledrónico**. Es el bifosfonato que más afinidad ha mostrado por la hidroxiapatita in vitro y el antirresortivo más potente de los que disponemos en la actualidad<sup>40,41</sup>. Se administra en una única infusión intravenosa de 5 mg. Se realizaron dos ensayos randomizados comparando el ácido zoledrónico en infusión única con risedronato oral<sup>42</sup>. Se objetivó una mejor respuesta del ácido zoledrónico a los 6 meses respondiendo el 96% de los pacientes frente al 74,3% en el grupo con risedronato, así como una respuesta más rápida y mantenida. Confirmándose estos resultados en un estudio de extensión realizado a los 2 y 5 años.

Posteriormente, en 2007 se publicaron los resultados de un estudio de comparación entre los distintos bifosfonatos intravenosos<sup>43</sup>. Con respecto al pamidronato, que es el otro bifosfonato intravenoso con indicación en nuestro país para la EOP, el zoledrónico se mostraba más eficaz y con una respuesta más precoz, necesitándose con el pamidronato más infusiones y desarrollándose resistencias al tratamiento. Todavía se necesitan más estudios que amplíen la evidencia, pero actualmente el ácido zoledrónico es el bifosfonato con mejores resultados tanto en inducción como en el mantenimiento de la remisión.

- **Otros fármacos**

Aunque los nuevos bifosfonatos son fármacos con un buen perfil de seguridad y relativamente bien tolerados, hay situaciones en las que no podremos utilizarlos.

En estos casos la calcitonina, hormona peptídica con capacidad de inhibir la resorción ósea, podría ser de utilidad. Se utilizaba en el tratamiento de la EOP, pero por la aparición de recaídas tras la suspensión del tratamiento y su efecto plateau aproximadamente a los 4-6 meses, ha quedado relegada con la aparición de los bifosfonatos a una utilización marginal.

Otras terapias como el nitrato de galio sólo se utilizan en pacientes con complicaciones graves resistentes a los nuevos bifosfonatos ya que presenta un efecto limitado y aparición de recidivas frecuentes<sup>44</sup>. Y la plicamicina o mitramicina ha dejado de emplearse por su toxicidad renal, medular y hepática<sup>45</sup>.

- **Calcio y vitamina D**

Otro aspecto fundamental en el tratamiento de la EOP es la suplementación con calcio (1.000 mg) y vitamina D (400-800 UI) a los pacientes que reciban tratamiento con antirresortivos con el fin de evitar la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundarios.

Las dosis estándar serían las indicadas, pero habrá que individualizar mediante controles analíticos, e intensificar la suplementación en el caso del ácido zoledrónico en los días pre y post infusión.

### Tratamiento sintomático

Aparte del tratamiento específico, habrá que manejar de forma eficaz la sintomatología. El síntoma principal a controlar será el dolor, que no siempre será derivado de la actividad de la enfermedad, sino que puede ser secundario a complicaciones y lesiones instauradas. Se utilizarán principalmente antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos, siendo de utilidad en algunos casos los antidepresivos tricíclicos.

Por otra parte, tampoco debemos olvidarnos del tratamiento ortésico, dispositivos auditivos, bastones, etc., que ayudarán a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

### Tratamiento quirúrgico

Hay cinco indicaciones principales de tratamiento quirúrgico<sup>5,46</sup>:

1. Fracturas
2. Deformidades: realización de osteotomías cuando provoquen dolor de difícil control o se asocien con fisuras óseas.
3. Artropatía pagética: artroplastia cuando la sintomatología no se controle de forma eficaz con tratamiento médico.
4. Neuropatías y mielopatías por atrapamiento.
5. Degeneración neoplásica.

### Monitorización de la respuesta terapéutica

Los biomarcadores de remodelado óseo estiman de forma indirecta la actividad de la enfermedad<sup>47,48,49</sup> y por tanto se utilizan en la valoración de la respuesta al tratamiento conjuntamente con la respuesta clínica. Actualmente y a pesar del desarrollo de nuevos marcadores, la fosfatasa alcalina total (FAT) sigue siendo el marcador de elección para la monitorización de la respuesta al tratamiento<sup>4,5,7,9,50,51</sup>. Históricamente se definió la respuesta terapéutica como un descenso de al menos un 25% de la FAT, sin embargo, con los fármacos actuales, la mayoría de los estudios establecen sus objetivos de respuesta en la normalización de los marcadores bioquímicos o en su defecto, la disminución de al menos un 75% del valor inicial<sup>13</sup>.

Sin embargo y dado el espectro de presentaciones de la EOP, habrá casos en los que otros marcadores serán de mayor utilidad que la FAT. En pacientes con afectación monostótica con

FAT normal o pacientes con hepatopatía se recomienda la utilización de marcadores más sensibles como la fosfatasa alcalina ósea (FAO) o el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP)<sup>50,51</sup>.

Con respecto al papel de la gammagrafía ósea en la monitorización de la respuesta terapéutica, ésta ha quedado relegada a casos puntuales por la radiación a la que se expone el paciente y por el retraso de aproximadamente seis meses con respecto a la respuesta bioquímica. En pacientes con EOP monostótica y con marcadores de remodelado óseo normales al inicio, podría ser de utilidad de 6 a 12 meses tras el tratamiento.

En cuanto a los intervalos de monitorización con biomarcadores habrá que individualizar en función del tratamiento y las características individuales del paciente. Pero un posible esquema sería la monitorización analítica trimestral los primeros 6 meses y posteriormente cada 6 meses<sup>4,5</sup>.

## Retratamiento

La necesidad de un nuevo ciclo de tratamiento viene dada por un aumento, nuevamente, del remodelado óseo. La aparición de síntomas secundarios a la enfermedad o el aumento de los biomarcadores comentados en el apartado anterior, serán los parámetros con los que se medirá la actividad. Por lo tanto y, de acuerdo con la evidencia disponible<sup>9</sup>, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento cuando hay:

- Recurrencia de la sintomatología y/o
- Aumento de la FAT por encima de la normalidad o más del 25% del nadir alcanzado.

Puntualizar que, dado que el efecto del tratamiento con bifosfonatos aparece generalmente de 3 a 6 meses tras el inicio, será prudente esperar 6 meses antes de determinar la necesidad de una nueva intervención terapéutica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformans). *Med Chir Trans*. 1877;60:37-64.
2. Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of bone. *Bone*. 2008 Nov;43:819-25.
3. Morales Piga A, Rey Rey J, García Sagredo JM, López-Abente G. Frequency and characteristics of the familial aggregation in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 1995;10:1-8.
4. Lyles KW, Siris FR, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1379-87.
5. Selby PL, Davie MW, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone*. 2002;31:366-73.
6. Walsh JP. Paget's disease of bone. *Med J Aust*. 2004;181:262-5.
7. Whyte MP. Paget's disease of bone. *N Engl J Med*. 2006;355:593-600.
8. Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest*. 2005;115:200-8.
9. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res*. 2006;21 Suppl 2:P94-8.
10. Selby PL. Guidelines for the Diagnosis and Management of Paget's Disease: A UK Perspective. *J Bone Miner Res*. 2006;21 Suppl 2:92-3.
11. Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, Yoshimura N, Yoh K, Ohno I, et al. Guidelines for diagnosis and management of paget's disease of bone in Japan. *J Bone Miner Metab*. 2006;24:359-67.
12. A Physician's Guide. Guide to The Management of Paget's Disease of Bone. A Publication of The Paget Foundation. For Paget's Disease of Bone and Related Disorders [consultado Abr 2011]. Disponible en: <http://www.paget.org>.
13. Devogelaer JP, Bergmann P, Body JJ, Boutsens Y, Goemaere S, Kaufman JM, et al. Management of patients with Paget's disease: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2008 Aug;19:1109-17.
14. Meunier PJ, Vignot E. Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone*. 1995;17 Suppl 5:489S-91S.
15. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH, PRISM Trial Group. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010;25:20-31.
16. Altman RD, Johnston CC, Khairi MR, Wellman H, Serafini AN, Sankey RR. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med*. 1973;289:1379-84.
17. Khairi MR, Altman RD, De Rosa GP. Sodium etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. A study of long-term results. *Ann Intern Med*. 1977;87:656-63.
18. Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, 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.
19. McClung MR, Tou CK, Goldstein NH, Picot C. Tiludronate therapy Paget's disease of bone. *Bone*. 1995;17 Suppl 5:S493-6.
20. 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.
21. Morales A, Abaira V, Rey JS, Abajo S. Factores que determinan la intensidad de la respuesta al tratamiento con tiludronato en la enfermedad de Paget. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:254-8.
22. Torrijos A, Gamero F, García J, Fernández J, Díaz G, Marín E. Respuesta al tiludronato de la enfermedad de Paget (resumen). *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:246-7.
23. Douglas DL, Duckworth T, Kanis JA, Preston D, Beard DJ, Smith TWD, et al. Biochemical and clinical responses to dichloroethylene diphosphonate (Cl2MDP) in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum*. 1980;23:1185-92.
24. Delmas PD, Chapuy MC, Vignon E, Charon S, Briancon D, Alexandre C, et al. Long term effects of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:837-44.
25. Frijlink OLM, te Velde J, Bijvoet OLM, Heynen G. Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet*. 1979;799-803.
26. Bijvoet OLM, Frijlink WB, Jie K, Van der Linden H, Meijer CJLM, Mulder H, et al. APD in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum*. 1980;23:1193-204.
27. Vellenga CJLR, Pauwels EKJ, Bijvoet OLM, Frijlink WB, Mulder JD, Hermans J. Quantitative bone scintigraphy in Paget's disease treated with APD. *Br J Radiol*. 1985;58:1165-72.
28. Harinck HJ, Papapoulos SE, Blanksma HJ, Moolenaar AJ, Vermeij P, Bijvoet OLM. Paget's disease of bone: early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *BMJ*. 1987;295:1301-5.
29. Fraser TRC, Ibbertson HK, Holdaway IM, Rutland M, King A, Dodd G, et al. Effective oral treatment of severe Paget's disease of bone with APD: a comparison with combined calcitonin and EHDP. *Aust N Z J Med*. 1984;14:811-8.
30. Dodd JW, Ibbertson HK, Fraser TRC, Holdaway IM, Wattie D. Radiological assessment of Paget's disease of bone after treatment with bisphosphonates EHDP and APD. *Br J Radiol*. 1987;60:849-59.
31. Anderson DC, Richardson PC, Kinsley-Brown J, Freemont AJ, Hollis S, Denton J, et al. Intravenous pamidronate: evolution of an effective treatment strategy. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23:273-5.
32. Joshua F, Epstein M, Major G. Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2321.
33. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking 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;101:341-8.
34. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, 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.
35. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone*. 2004;34:747.
36. Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. Paget's-disease of bone—reduction of disease activity with oral risedronate. *Bone*. 1998;22:51-5.
37. 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.
38. Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC, Lang R, et al. Risedronate in the treatment of Paget's-disease of bone—an open label, multicenter study. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1032-8.
39. 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.
40. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006;38:617-27.
41. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, 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.
42. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:898-908.
43. Merlotti D, Gennari L, Martini G, Valleggi F, De Paola V, Avanzati A, et al. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct;22:1510-7.

44. Bockman RS, Wihelm F, Siris E, Singer F, Chausmer A, Bitton R, et al. A multicenter trial of low dose of gallium nitrate in patients with advanced Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:590–600.
45. Wimalawansa SJ. Dramatic response to plicamycin in a patient with severe Paget's disease refractory to calcitonin and pamidronate. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;4:267–8.
46. Parvizi J, Klein GR, Sim FH. Surgical management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P75.
47. Álvarez L, Guañabens N, Peris P, Monegal A, Bedini JL, Deulofeu R, et al. Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 1995;10:458–65.
48. Álvarez L, Peris P, Pons F, Guañabens N, Herranz R, Monegal A, et al. Relationship between biochemical markers of bone turnover and bone scintigraphic indices in assessment of Paget's disease activity. *Arthritis Rheum.* 1997;40:461–8.
49. Patel S, Coupland CAC, Stone MD, Hosking DJ. Comparison of methods of assessing response of Paget's disease to bisphosphonate therapy. *Bone.* 1995;16:193–7.
50. Álvarez L, Guañabens N, Peris P, Vidal S, Ros I, Monegal A, et al. Usefulness of biochemical markers of bone turnover in assessing response to the treatment of Paget's disease. *Bone.* 2001;29:447–52.
51. Álvarez L, Ricós C, Peris P, Guañabens N, Monegal A, Pons F, et al. Components of biological variation of biochemical markers of bone turnover in Paget's disease of bone. *Bone.* 2000;26:571–6.