

¿El etidronato es en la actualidad un tratamiento de elección en la osteoporosis?

Luis Pérez Edo

Jefe de Sección de Metabolismo Óseo. Hospitales de l'Esperança i del Mar (IMAS). Barcelona.

Los primeros estudios que ensayan el etidronato en la osteoporosis posmenopáusica datan del año 1971¹. Esta terapia administrada en forma continua, presentaba el inconveniente de producir efectos nocivos en la mineralización ósea. Posteriormente en 1984, Anderson et al² aplicando las bases del tratamiento coherente propugnado por Frost³ observaron que la pauta de tratamiento cíclico con etidronato aumentaba notablemente el volumen trabecular en las biopsias de cresta ilíaca de 5 pacientes con osteoporosis posmenopáusica, sin encontrar trastornos de la mineralización ósea. Estas observaciones supusieron el punto de partida para la realización de diversos estudios para valorar la eficacia del etidronato en la osteoporosis.

En el año 1990, dos estudios publicados en New England Journal of Medicine^{4,5}, valoran la efectividad del tratamiento cíclico con etidronato en la preservación de la masa ósea y en la reducción del riesgo de fractura vertebral en mujeres con osteoporosis posmenopáusica establecida. Estas dos publicaciones y otras posteriores proporcionaron en ese momento una evidencia suficiente para que este bifosfonato fuera aprobado en muchos países, con la indicación mencionada.

Actualmente la aparición de dos nuevos bifosfonatos, el alendronato y el risedronato, con indicación en la osteoporosis y con una actividad biológica superior al etidronato, plantean la pregunta de si éste continúa constituyendo una opción terapéutica de primera línea. Ya que no existen estudios comparativos entre estos fármacos que nos permitan dar una respuesta definitiva, nos referiremos, en esta revisión, a aquellos efectuados con el alendronato y el risedronato, que por la similitud de las poblaciones de estudio ha permitido comparar los resultados con los del etidronato.

Objetivos

Los objetivos de esta revisión han sido valorar la eficacia y seguridad del etidronato en la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáu-

sica y la corticoide. Para ello, se han considerado los estudios que nos proporcionan una evidencia indirecta de la eficacia con la densidad mineral ósea (DMO) y los que valoran las fracturas óseas.

La seguridad se ha valorado con los efectos del etidronato en el tejido óseo, mediante los estudios histomorfométricos y la tolerancia en el aparato digestivo, que es la causa más frecuente de abandonos con este tipo de fármacos.

Se ha efectuado una búsqueda en MEDLINE (PubMed) desde el año 1990 hasta diciembre de 2000, aplicando los criterios de selección con la mayor evidencia que podemos exigir a los estudios de intervención terapéutica, es decir: prospectivos, controlados, aleatorizados y a doble ciego.

Osteoporosis posmenopáusica

Tratamiento cíclico con etidronato en la osteoporosis posmenopáusica establecida

Densidad mineral ósea. Revisaremos cinco estudios⁴⁻⁸ que reúnen los criterios de selección mencionados y que presentan unas características basales muy similares: edad, tiempo de evolución de la menopausia y entre 1-4 fracturas vertebrales en el momento de iniciar el estudio. En el estudio de Miller et al⁷, únicamente se han valorado los resultados del sexto y séptimo años, correspondientes a la fase de doble ciego y la comparación se ha efectuado entre los grupos con un tratamiento acumulado de etidronato de 7 años y 2 años, respectivamente, por considerar que reúnen características similares a los otros estudios revisados. Estos estudios con etidronato superan a los 3 años el 5% de incremento de la DMO lumbar. El estudio de Wimalawansa et al⁸ pone de manifiesto que la DMO sigue aumentando cuando el tratamiento se prolonga durante más de 3 años. Estos resultados son equiparables a los obtenidos en el estudio de Harris et al (VERT)⁹ con el risedronato (5,4% [0,3]), e inferiores al del estudio de Black et al (FIT)¹⁰ con el alendronato (7,9% [0,1]), que presentan unas características de población muy similares de edad y evolución de la menopausia y todas las pacientes presentaban al menos una fractura vertebral osteoporótica a la entrada del estudio, lo que permite efectuar una relación de comparación con los de etidronato (tabla 1).

En el fémur también se observan, en las pacientes tratadas con etidronato, incrementos con respecto al punto de partida y las diferencias con los controles presentan valores significativos en el cuello femoral, triángulo de Ward y trocánter, y en la valoración femoral total⁸. La magnitud de las diferencias con respecto a los controles son superiores en los estudios con el alendronato¹⁰ y el risedronato⁹.

Fracturas. De los distintos trabajos revisados, los episodios de fracturas vertebrales incidentales se han valorado los resultados referentes al número de pacientes que presentan al menos una fractura vertebral, ya que diversas fracturas en un individuo no representan hechos independientes.

La reducción del riesgo relativo de mujeres con fracturas vertebrales en tratamiento con el etidronato resulta significativa en los estudios de Watts et al y Miller et al^{5,7}, con una reducción del riesgo, con respecto a los controles, del 56 y el 88%, respectivamente. A pesar de que estas cifras son superiores a las encontradas en el estudio FIT¹⁰ y VERT⁹ (47 y 41%, respectivamente), hemos de tener presente que estos estudios con etidronato presentan un número escaso de participantes y el objetivo principal ha sido valorar los cambios en la DMO. Los estudios que aquí nos referimos con los otros dos bifosfonatos han sido diseñados para poder valorar fundamentalmente la reducción de fracturas vertebrales.

Tomando como patrón el diseño del estudio FIT¹⁰, para obtener una potencia metodológica del 99%, se precisa de una población de estudio del orden de 2.000 mujeres para observar reducciones de riesgo de fractura vertebral en un 40%, para un supuesto de incidencia anual de fracturas vertebrales en el grupo sin intervención del 6,5%. Los estudios revisados con el etidronato, en el mejor de los casos, presentan un poder por el referente (FIT) del 56%⁵.

Con la finalidad de obtener un mayor peso en la evidencia del tratamiento cíclico con etidronato en la reducción de fracturas vertebrales, y dada la homogeneidad de las poblaciones de estos estudios con etidronato, hemos podido agrupar los resultados y realizar un metaanálisis. El peso estadístico obtenido ha sido suficiente para poder diferenciar un menor riesgo de fracturas vertebrales en las mujeres posmenopáusicas en tratamiento con etidronato al compararlo con los controles (tabla 2). La reducción del riesgo relativo de fractura ha resultado del orden del 40% ($p = 0,008$), muy similar al del alendronato¹⁰ y el risedronato⁹. Según estos resultados y en esta población de posmenopáusicas con osteoporosis establecida, el número de mujeres a tratar (NNT) durante 3 años para evitar al menos un episodio de fractura vertebral es de 17 para el etidronato y de 15 y 20 para el alendronato y risedronato, respectivamente^{9,10}.

Es obvio que los estudios revisados con el etidronato carecen de los requisitos suficientes para poder valorar el efecto del etidronato en las fracturas no vertebrales. En un amplio estudio observacional de cohortes, realizado por Van Staa et al¹¹, que reúne la información obtenida de 550 médicos generalistas del Reino Unido, un total de 7.977 pacientes de ambos sexos con tratamiento cíclico con etidronato fue comparado con un igual número de osteoporóticos apareados según edad y sexo y que no tomaban etidronato. La reducción de todas las fracturas no vertebrales fue del 20% y, atendiendo únicamente a las de cadera, la reducción fue del 34%. Aunque el tipo de estudio no es un ensayo clínico con un diseño previo para cumplir este objetivo y obtener unas conclusiones definitivas, nos proporciona una valiosa información de la eficacia del etidronato en las fracturas no vertebrales, especialmente la de cadera.

Tratamiento cíclico con etidronato en la prevención de la posmenopausia reciente

Estudios más recientes¹²⁻¹⁵, realizados en mujeres con una menopausia poco evolucionada y durante el seguimiento de 2 años, ponen de manifiesto que la terapia con etidronato es efectiva en la preservación de la masa ósea en la zona lumbar y en la cadera, a diferencia de los controles que al final del período de estudio presentan un balance negativo. En el estudio de Herd et al¹³, los resultados en la zona lumbar son más efectivos durante los primeros 3 años de la menopausia (etidronato +1,73% [0,8] frente a control -3,30% [0,7]) y pasados los 7 años (+3,42% [0,6] frente a -0,38% [0,7]). Meunier et al¹⁴ observan que al cabo de un año de finalizar el tratamiento con etidronato, la DMO de las pacientes desciende en la misma proporción que en el grupo control, aunque persisten valores superiores a los del inicio del estudio. El comportamiento de los marcadores del remodelado óseo, en estos estudios revisados, evidencia reducciones con respecto al estado basal de hasta el 25%, tanto para los de resorción como para los de formación ósea, lo que subraya la efectividad del etidronato en este período, en el que la pérdida de masa ósea es tan importante.

Osteoporosis corticoide

Tratamiento cíclico con etidronato en la prevención y tratamiento de la osteoporosis corticoide

Los corticoides a dosis elevadas están claramente implicados en el metabolismo óseo^{16,17}; su utilización a dosis bajas durante períodos prolongados también está relacionada con una DMO baja y frac-

TABLA 1. Descripción de las poblaciones de los estudios con etidronato, alendronato y risedronato

	Storm 1990 ⁴ (n = 66)	Watts 1990 ⁵ (n = 429)	Harris 1993 ⁶ (n = 305)	Miller 1997 ⁷ (n = 193)	Wimalawansa 1998 ⁸ (n = 35)	FIT 1997 ¹⁰ (n = 2.027)	VERT 1999 ⁹ (n = 1.841)
Duración (años)	3	2	3	2	4	2	3
Edad (años)	68 (0,4)	65 (0,6)	68,5	70,4	64,9 (0,5)	70 (5,6)	69 (7,1)
Evolución menopausia (años)	21,6 (1,3)	18,1 (0,7)	21,3	23,5	15 (0,6)	> 2	24 (10)
Placebo	500 mg de Ca + vitamina D	500 mg de Ca	500 mg de Ca	500 mg de Ca	1.000 mg de Ca + vitamina D	500 mg de Ca + vitamina D	1.000 mg de Ca + vitamina D
Fracturas vertebrales	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	> 1	> 1
Abandonos							
Tratamiento	39%	13%	5,5%	10%	18%	13%	19%
Control	39%	14%	5%	0%	22%	11%	18%

turas. En la prevención y el tratamiento de la osteoporosis corticoide se han ensayado diversos fármacos utilizados habitualmente en la osteoporosis involutiva, entre ellos el etidronato.

Los estudios revisados¹⁸⁻²³, incluyen tres estudios de prevención y tres de tratamiento en pacientes con terapia crónica con corticoides. Las poblaciones de estudio se refiere a pacientes de ambos sexos, con enfermedades que requieren tratamiento corticoide: colagenosis, vasculitis, hepatopatías y neumopatías.

Prevención (DMO). Los tres estudios de prevención que revisamos¹⁸⁻²⁰ incluyen a pacientes que habían iniciado el tratamiento corticoide, durante los 3 meses previos al seguimiento. La duración de éstos fue de un año y las dosis medias de corticoides durante el estudio oscilaron entre 2,9 (0,9) y 13 (10) mg/día de prednisona. En todos ellos el grupo control, que estaba suplementado con 500 mg de calcio diario experimentó descensos de la DMO lumbar, entre el 2,7 y el 3,7% al final del estudio, mientras que los pacientes con etidronato mantuvieron incrementos discretos con respecto al inicio. Las diferencias de DMO lumbar entre los grupos con intervención y los controles resultaron significativas. En el fémur, únicamente en el estudio de Adachi et al¹⁹, la diferencia con el grupo control resultó significativa en el trocánter (4,14% [0,9]) ($p = 0,02$). Los resultados de los estudios en la prevención de la osteoporosis corticoide, en la columna, con el alendronato²⁴ son superiores al etidronato (2,9% [0,3] frente a 0,61% [0,54]) y similares a los del risedronato²⁵ (0,6% [0,5]). En el fémur tanto el alendronato²⁴ como el risedronato²⁵ presentaron mayor eficacia en todas las localizaciones.

Tratamiento (DMO). En los pacientes con tratamiento prolongado de corticoides²²⁻²⁴, la DMO lumbar aumentó significativamente entre el 4,8 y el 5,1% a los 2 años de tratamiento con etidronato, observándose respuestas a los 6 meses. El estudio de Pitt et al²² es el único en el que el grupo control

incrementa significativamente la DMO lumbar y también es el único de éstos en que el grupo control tomaba suplementos con 400 U de vitamina D. En el fémur, menos en el estudio de Guesens et al²³, el alendronato y el risedronato evidencian una efectividad superior al etidronato.

Fracturas. En el estudio de prevención de Adachi et al¹⁹, el etidronato demuestra ser efectivo en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales (RR = 0,15), al igual que en el estudio de Saag et al con el alendronato²⁴, en el subgrupo de pacientes posmenopáusicas. El risedronato²⁶ resulta efectivo en la reducción de las fracturas vertebrales en el conjunto de la población de estudio, varones, mujeres pre y posmenopáusicas con tratamiento crónico con corticoides.

Estudios comparativos con otros fármacos

Hay estudios que comparan el etidronato con otros bifosfonatos: pamidronato y clodronato, con la THS, con la calcitonina y con el flúor. En la osteoporosis posmenopáusica el etidronato, en alguno de éstos, es menos efectivo que la THS²⁷. Con respecto al flúor, es inferior en cuanto a la DMO, pero con una efectividad comparable en la reducción de fracturas vertebrales²⁸.

En la osteoporosis corticoide los resultados son similares al pamidronato y al clodronato y superiores a la calcitonina^{29,30}.

Como hemos podido observar en esta revisión, hay evidencias que demuestran al etidronato efectivo en la preservación de la DMO de la osteoporosis posmenopáusica y corticoide, aunque el alendronato y risedronato evidencian una efectividad superior en el fémur. Es interesante comentar que en la osteoporosis posmenopáusica, de los estudios revisados, del 15 al 20% de los pacientes en tratamiento con etidronato no aumentan la DMO durante el tiempo de estudio frente a un 5% en el estudio FIT con alendronato. La tasa de pacientes que incre-

TABLA 2. Metaanálisis: incidencia de las fracturas vertebrales en los estudios con etidronato en la osteoporosis (OP) posmenopáusica establecida

Riesgo relativo					
Estudios	Tratamiento (n/N)	Control (n/N)	RR (IC del 95%)	Peso (%)	RR (IC del 95%)
Harris ST, 3 años ⁶	28/196	32/184		48,2	0,82 (0,52-1,31)
Miller PD, 2 años ⁷	1/42	10/54		12,8	0,13 (0,02-0,97)
Storm T, 3 años ³²	6/17	10/20		13,4	0,71 (0,32-1,54)
Watts NB, 2 años ⁵	8/195	17/183		25,6	0,44 (0,20-1,00)
Total (95% IC)	43/450	69/441		100,0	0,62 (0,44-0,88)
Prueba de la $\chi^2 = 4,51$; $df = 3$; $p = 0,21$					
Prueba del efecto total: $z = 2,66$; $p = 0,008$					

RR: riesgo relativo.

1 2 5 10

Grupo tratamiento Grupo control

mentan la DMO en la osteoporosis corticoide es del 60-78% en los estudios con el etidronato frente a un 80% con el alendronato. Los estudios revisados con el risedronato no nos proporcionan dicha información.

El resultado del metaanálisis nos proporciona una base suficiente para pensar en un estudio de gran envergadura, y poder concluir definitivamente sobre la efectividad del etidronato en la reducción de fracturas vertebrales. En los estudios de prevención de la osteoporosis corticoide los resultados en la reducción de fracturas son parecidos a los del alendronato. El risedronato presenta una mayor eficacia en los pacientes con tratamiento crónico con corticoides.

Seguridad

Seguridad ósea

Los estudios de seguridad ósea, mediante histomorfometría^{7,32,34}, en períodos de seguimiento largos, como el de Miller et al⁷ durante 7 años, son unánimes en concluir que no hay criterios de osteomalacia, observando disminución de la frecuencia de activación de las unidades de remodelado, así como disminución de la profundidad de resorción, mecanismos que pueden explicar la efectividad de los bifosfonatos en la DMO y las fracturas.

Efectos gastrointestinales

Los efectos adversos del etidronato en el tracto gastrointestinal, frecuentes con este tipo de fármacos, ha sido valorada en los ensayos clínicos presentados. La disposición de un amplio estudio posmarketing³⁴, que nos proporciona una información real de lo que pasa en el día a día de nuestras consultas, nos permite ser concluyentes en observar unos efectos adversos similares en los pacientes osteoporóticos, de ambos sexos, tratados y no tratados con etidronato. Tampoco se observaron diferencias

atendiendo a la toma de medicación concomitante (antiinflamatorios no esteroides y corticoides). Todo ello nos reafirma la opinión de la gran tolerancia digestiva del etidronato con este régimen de administración cíclica.

Conclusiones

Con las premisas de selección efectuadas en esta revisión, podemos concluir que existe evidencia suficiente de la eficacia del etidronato en la preservación y restauración de la DMO en la osteoporosis posmenopáusica y corticoide, aunque los estudios con el alendronato y el risedronato presentan una mayor acción en la zona femoral.

En la osteoporosis posmenopáusica establecida, el etidronato presenta un efecto antifractura vertebral en algún estudio, aunque la potencia estadística de ellos es muy débil. El resultado encontrado en el metaanálisis nos proporciona una base sólida para inducirnos a efectuar un estudio de mayor envergadura que los existentes. También reduce la tasa de fracturas en mujeres posmenopáusicas que inician tratamiento con corticoides.

Los resultados del amplio estudio observacional atribuyen al etidronato una eficacia en la reducción de las fracturas no vertebrales, especialmente las de cadera.

La seguridad ósea esta avalada por los estudios histomorfométricos, durante largos períodos de tratamiento.

Los estudios de tolerancia gastrointestinal presentan el etidronato como un fármaco seguro con efectos adversos equiparables a los controles.

Bibliografía

1. Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ, Hofman DL, Bordier P. The treatment of osteoporosis with disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate. J Lab Clin Med 1971; 78: 574-84.

2. Anderson C, Cape RDT, Crilly RG, Hodsman AB, Wolfe BM. Preliminary observations of a form of coherence therapy for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 341-3.
3. Frost HM. The ADFR concept and monitoring it. Bone histomorphometry. Third International Workshop, Sun Valley. *Metab Bone Dis Rel Res* 1980; 2 (Supl): 317-21.
4. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effects of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71.
5. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
6. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993; 95: 557-67.
7. Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after years of treatment. *Am J Med* 1997; 103: 468-76.
8. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998; 104: 219-26.
9. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller MD et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
10. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1997; 348: 1535-44.
11. Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C. Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 87-94.
12. Pouilles JM, Tremollieres F, Roux C, Sebert L, Alexandre C, Goldberg D et al. Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. *Osteoporos Int* 1999; 7: 213-8.
13. Herd RJM, Dalena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 1997; 103: 92-9.
14. Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, Hardouin C, Delmas PD, Dalena R. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind, placebo-controlled study and 1-year follow-up). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2784-91.
15. Adami S, Bruni V, Bianchini D, Becorpi A, Lombardi P, Campagnoli C et al. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 310-6.
16. Frost HM, Villaneuva AR. The effect of cortisone on lamellar osteoblastic activity. *Henry Ford Hosp Med J* 1961; 9: 97-101.
17. Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1983; 61: 173-92.
18. Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1128-33.
19. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hamley JO, Hodsman A, Josse R et al. Intermittent cyclical etidronate therapy in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-7.
20. Jenkins EA, Walker-Bone KE, Wood A, McCrae FC, Cooper C, Cawley MID. The prevention of corticosteroid induced osteoporosis with intermittent cyclical etidronate. *Bone* 1997; 20 (Supl): S103.
21. Skingle SJ, Crisp AJ. Increased bone density in patients on steroids with etidronate. *Lancet* 1994; 344: 543-4.
22. Pitt P, Li F, Todd P, Webber D, Pack S, Moniz C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998; 53: 351-6.
23. Guesens P, Dequeker J, Vanhoof J, Stalmans R, Bohonen S, Joly J et al. Cyclic etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. A double-blind, randomized placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 724-7.
24. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Gomeri S et al. Alendronate or the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 299.
25. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 23.9-23.18.
26. Reid DM, Hughes RA, Laan FJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S et al. *J Bone Miner Reseach* 2000; 15: 1006-13.
27. Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L. A comparison of the effects of estrogen/progestogen, high-dose oral calcium kinetics and bone mass in postmenopausal women with spinal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1994; 4: 191-203.
28. Guañabens N, Farrerons J, Pérez Edo L, Monegal A, Renau A, Carbonell J et al. Cyclical etidronate versus sodium fluoride in established postmenopausal osteoporosis: a randomized 3-year trial. *Bone* 2000; 27: 123-8.
29. Gallacher SJ, Anderson K, Speekenbrink T, Bessent R, Boyle IT. A comparison of etidronate, pamidronate, clodronate and calcium on bone density in patients with corticosteroid-dependent lung disease. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 447.
30. Charlwood C, Manning EMC, Robinson J, Fraser WD. Comparison of pamidronate, calcitonin and cyclical etidronate in the treatment of osteoporosis associated with steroid therapy. *J Bone Miner Res* 1997; 12: S510.
31. Ott SM, Woodson GC, Huffer WE, Miller PD, Watts NB. Bone histomorphometric changes after cyclic therapy with phosphate and etidronate disodium in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 968-72.
32. Storm T, Steiniche T, Thamsborg G, Melsen F. Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 199-208.
33. Storm T, Kollegruo G, Thamsborg G, Genant HK, Sorensen OH. Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1560-4.
34. Van Staa T, Cooper C. Upper gastrointestinal adverse events and cyclical etidronate. *Am J Med* 1997; 103: 462-7.