

Možnosti léčebného použití bisfosfonátů v dětském a dorostovém věku

Š. Kutílek¹, M. Bayer², V. Vyskočil¹

¹Osteocentrum FN a LF UK Plzeň

²Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Kutílek Š., Bayer M., Vyskočil V.: **Možnosti léčebného použití bisfosfonátů v dětském a dorostovém věku**

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga pyrofosfátů, které inhibují osteoklastickou resorpci kostní hmoty. Bisfosfonáty jsou v dospělém věku používány u postmenopauzální i sekundární osteoporózy, u hyperkalcemických stavů provázejících nádorová onemocnění či imobilizaci, u kostních metastáz nádorových onemocnění, u heterotopických kalcifikací, posttransplantačních stavů a u Pagetovy choroby. I když žádný z dostupných bisfosfonátů není registrován pro léčbu u dětí, bisfosfonáty již byly s úspěchem použity v dětském věku v řadě indikací (osteogenesis imperfecta, idiopatická juvenilní osteoporóza, sekundární osteoporóza, fibrózní dysplázie, hyperkalcémie). Současná omezení pro pediatrii jsou podmíněna dosavadními nedostatečnými zkušenostmi s jejich použitím, především s ohledem na možný nežádoucí vliv léčby na skelet (mineralizace kostí a jejich růst do délky) a některé krátkodobé nežádoucí účinky (dyspeptické obtíže při perorální aplikaci, hypokalcémie, hypofosfatémie, febrilie, flebitida při intravenózní aplikaci, alergické kožní reakce, leukopenie, zhoršení funkce ledvin a jater). V současné době existují literární údaje o podávání bisfosfonátů více než 700 dětem. Nejčastěji byl podle literárních údajů dětským pacientům podáván pamidronát (více než 400 dětem, zvláště dětem s osteogenesis imperfecta) a alendronát (n = 70), vzácněji etidronát, klodronát, olupadronát. Dlouhodobá léčba bisfosfonáty vedla u dětí ke zvýšení pubertálního růstu, zmírnění bolesti, zlepšení hybnosti a poklesu počtu zlomenin. U pacientů s hyperkalcemickými stavy vedlo podání bisfosfonátů k úpravě kalcémie. Bisfosfonáty představují perspektivní skupinu léků a proto se standardizací jejich léčebného použití v dětském a dorostovém věku v současné době zabývá pediatrická pracovní skupina American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

Klíčová slova: bisfosfonáty – dětský věk.

SUMMARY

Kutílek Š., Bayer M., Vyskočil V.: **The possibilities of using bisphosphonates in the treatment of children and adolescents**

Bisphosphonates are synthetic analogues of pyrophosphate that inhibit bone resorption. Bisphosphonates have been used in adults with postmenopausal and secondary osteoporosis, hypercalcaemia of malignancy, immobilization-induced hypercalcaemia, bone metastases, heterotopic ossifications, post-transplant bone disease and Paget's disease. Although not approved by regulatory authorities for use in children, bisphosphonates have been successfully used to treat children with osteogenesis imperfecta, idiopathic juvenile osteoporosis, secondary osteoporosis, fibrous dysplasia of bone, hypercalcaemia. Current limitations in children are due to lack of experience, especially regarding the bone mineralization and longitudinal bone growth and some transient adverse reactions (dyspepsia, hypocalcaemia, hypophosphatemia, rise in temperature, phlebitis, allergic skin reactions, leukopenia, decreased renal and hepatic function). According to currently available literature, bisphosphonates have been successfully used in more than 700 children, with pamidronate being the most frequently used one (more than 400 children, especially with osteogenesis imperfecta), followed by alendronate (n = 70), etidronate, clodronate and olupadronate. The treatment with bisphosphonates resulted in improved pubertal growth, substantial relief from chronic pain, improvement in mobility and a decrease in fracture rate. In patients with hypercalcaemia, administration of bisphosphonates resulted in normalization of serum calcium concentrations. Bisphosphonates represent a perspective group of drugs for treatment of bone and mineral disorders which until recently did not have satisfactory therapy. The standardization of bisphosphonates therapy in childhood is being discussed by the Pediatric Initiative of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

Keywords: bisphosphonates – childhood.

Osteologický Bulletin 2004;9(1):11–15

Adresa: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Osteocentrum FN Plzeň, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, tel.: 377 402 104, fax: 377 423 191, e-mail: kutileks@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 20. 2. 2004

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga pyrofosfátů. Pro bisfosfonáty je charakteristická vazba P-C-P. Přítomnost této vazby činí bisfosfonáty odolnými k enzymatické degradaci v organizmu [1]. Bisfosfonáty byly poprvé syntetizovány v polovině 19. století jako inhibitory precipitace krystalů uhličitanu vápenatého a byly původně používány pro změkčování vody [1]. Typickou vlastností bisfosfonátů je vazba na krystaly, inhibice jejich tvorby a shlukování [1]. Koncem 60. let minulého století byl v experimentu poznán jejich inhibiční vliv na arteriální kalcifikace a též jejich anti-resorpční účinek na kostní tkáň [1–3]. Bisfosfonáty se dělí na tři

generace. Do I. generace patří etidronát a klodronát, do II. generace pamidronát a alendronát, do III. generace ibandronát, zoledronát, risedronát a tiludronát. Bisfosfonáty inhibují resorpci kostní tkáň vyvolanou osteoklasty, snižují diferenciaci, dozrávání, tvorbu a aktivitu osteoklastů a vedou k jejich apoptóze. Nepřímo též tlumí produkci cytokinů, které resorbují kostní tkáň [1–3]. Antiresorpční účinek bisfosfonátů se vysvětluje zásahem do cyklu mevalonátu s následnou poruchou prenylace proteinů, čímž zvyšují apoptózu osteoklastů [1,3]. Bisfosfonáty rovněž inhibují kalcifikaci měkkých tkání. U bisfosfonátů I. generace je schopnost ovlivňovat mineralizaci měkkých tkání obdobná jako jejich antiresorpční ak-

aktivita. U bisfosfonátů vyšších generací je ovšem antiresorpční aktivita 1 000x vyšší než útlum mineralizace [1]. Dostupnost bisfosfonátů v organizmu po perorálním podání je velmi nízká – ze záživacího traktu se vstřebává 0,7 % až 5 % podané dávky a toto může být dále sníženo současnou přítomností potravy, nápojů nebo jiných farmak. V organizmu se asi polovina absorbované látky zabudovává do kostí a je v nich dlouhodobě deponována. Biologický poločas bisfosfonátů ve skeletu se odhaduje na řadu let, podle aktivity remodelačních cyklů. Zbytek je vylučován ledvinami v nezměněném stavu, protože bisfosfonáty nepodléhají biotransformaci [1–3]. Léčebně jsou v dospělém věku indikovány u postmenopauzální i sekundární osteoporózy, hyperkalcémie provázející nádorová onemocnění, kostních metastáz nádorových onemocnění, hyperkalcémie pacientů upoutaných na lůžko, heterotopických kalcifikací, hyperparatyreózy, posttransplantačních stavů a u Pagetovy choroby [1–3].

Užití bisfosfonátů v pediatrické praxi

Žádný z dostupných bisfosfonátů není nikde na světě registrován k použití v dětském věku a jejich podání u dětí není dosud součástí žádného oficiálního doporučení. Od počátku 90. let se přesto bisfosfonáty opakovaně uplatňují též v léčbě chorobných stavů dětského věku [1–9]. Omezení v pediatrii je podmíněno dosavadními nedostatečnými zkušenostmi s jejich použitím a obavami z možného nežádoucího vlivu léčby na skelet z hlediska mineralizace kostí a jejich růstu do délky. Dosavadní výsledky se však jeví jako velmi nadějně [2–8]. V klinické praxi byly zatím u dětí užity etidronát, klodronát, olupadronát, pamidronát a alendronát. Největší zkušenosti byly získány s intravenózním podáváním pamidronátu. Bisfosfonáty jsou v dětském věku podávány buď krátkodobě (po dobu 2–5 dní) u hyperkalcemických stavů, nebo dlouhodobě u pacientů se sníženou kostní hmotou (osteogenesis imperfecta, idiopatická juvenilní osteoporóza, sekundární osteoporóza) a nebo u chorob se zvýšeným kostním obratem (fibrózní dysplázie) [2–8]. Bisfosfonáty byly u dětí dosud podávány intravenózně (pamidronát, klodronát) nebo perorálně (alendronát, pamidronát, olupadronát, klodronát, etidronát). Nedílnou součástí je vždy adekvátní suplementace kalcíem (800–1 000 mg denně) a vitamínem D (minimálně 400 IU denně) [3]. Standardizací léčebného použití bisfosfonátů v dětském a dorostovém věku se v současné době zabývá pediatrická pracovní skupina American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

Etidronát

Etidronát je znám již od r. 1897. Jedná se o první a nejdéle používaný bisfosfonát v dětském věku [10–35]. Nejčastější indikací byly extraskelální kalcifikace. Opakovaně byl proto použit u 20 pacientů s fibrodysplasia ossificans progressiva [23–34], ovšem ne vždy s uspokojivým výsledkem [25,27,28,29]. Etidronát byl též použit u dítěte s hyperkalcémií při imobilizaci (v důsledku syndromu Guillain-Barre) [10], k léčbě nefrokalcinózy [11], arteriálních kalcifikací [12,35], dermatomyozitidy s kalcifikacemi [13–15], heterotopických kalcifikací u imobilizovaných dětí po úrazech CNS [16,17], plicní alveolární mikrolitiázy [18–20], hyperkalcémie u podkožní tukové nekrózy novorozence [21] panostotické fibrózní dysplázie [22]. U většiny pacientů došlo, až na výjimky [20,25], ke zlepšení stavu, k ústupu kalcifikací či zastavení jejich progresu. Mezi nežádoucí účinky léčby etidronátem ovšem patřily negativní kalciová bilance [25] a poruchy kostní mineralizace [11,14,27, 29], imitující až rachitické změny [17]. Uvedené nežádoucí účinky etidronátu jsou limitujícím faktorem jeho léčebného použití.

Klodronát

Klodronát byl použit pouze jednou u 7 dětí se sekundární osteoporózou při juvenilní idiopatické artritidě, v denní dávce 400 mg

po dobu 12 měsíců. Podávání vedlo k významnému nárůstu denzity kostního minerálu [9].

Olpadronát

Perorální olupadronát byl použit u 3 dětí s osteogenesis imperfecta [36] a u 12 dětí s těžkou demineralizací skeletu a četnými frakturami po dobu 2 až 8 let [37]. Podávání olupadronátu vedlo k pozitivní kalciové bilanci, nárůstu denzity kostního minerálu a poklesu frekvence fraktur. Léčba byla dobře snášena [37].

Pamidronát

Pamidronát je v současné době nejčastěji používaný bisfosfonát v dětském věku. Existují literární údaje o jeho podávání více než 400 dětských pacientů [38–101].

Zatím největšího použití doznal pamidronát v léčbě osteogenesis imperfecta (OI), kde byl úspěšně podán již více než 300 pacientům. První údaje pocházejí z r. 1997 kdy byl u 3 dětí s OI popsán vzestup denzity kostního minerálu, pokles frekvence fraktur a výrazné zlepšení kvality života po 22–29 měsíčním podávání cyklických infuzí pamidronátu [39]. V následujících letech byl účinek pamidronátu v této indikaci potvrzen [40–60]. Cyklické podávání infuzí pamidronátu po dobu 1 až 9 let vedlo k nárůstu denzity kostního minerálu [40–57,60], poklesu kostní resorpce [40,58], snížení počtu fraktur [40–56,60], zlepšení hybnosti [40–54,58] a tělesného růstu [40,47,51,55], ústupu bolesti [40–57], zvýšení svalové síly [59]. Histomorfometrické vyšetření prokázalo po léčbě pamidronátem nárůst počtu kostních trámčů a zesílení kortikální kosti. Přes pokles kostní remodelace nebyla zjištěna porucha mineralizace [53,54]. Pamidronát byl uvedených studiích aplikován pomalu (po dobu 4 hodin) intravenózně v 250–500 ml infuzního roztoku (roztok 0,45% nebo 0,9% NaCl, nebo 5% glukóza) v dávkách 0,5–1,0 mg/kg hmotnosti 3 dny po sobě ve 4–6 měsíčních intervalech [3,40,48,53,60]. U dětí mladších 2 let byl pamidronát první den prvního cyklu aplikován v dávce 0,25 mg/kg, druhý a třetí den v dávce 0,5 mg/kg a v následujících cyklech bylo již vždy podáno 0,5 mg/kg 3 dny po sobě. Cykly byly opakovány po 2 měsících. Dětem ve věku 2–3 roky byl pamidronát podán první den prvního cyklu v dávce 0,38 mg/kg, druhý a třetí den vždy 0,75 mg/kg a v následujících cyklech bylo již vždy podáno 0,75 mg/kg 3 dny po sobě. Cykly byly opakovány po 3 měsících [53]. Jiní autoři podávali pamidronát v denní dávce 0,5–1,0 mg/kg hmotnosti jednou za 4 týdny [3,41,52]. První podání infuze bylo většinou provázeno přechodným vzestupem tělesné teploty [3].

Cyklické infuze pamidronátu byly dále úspěšně podávány 80 dětským pacientům s polyostotickou fibrózní dysplázií (syndrom McCune-Allbright) [61–68], pacientům s familiární idiopatickou hyperfosfatázií [69], s diafyzární dysplázií [70], s osteoporózou a pseudogliomem [71], Kostmanovou kongenitální neutropenií [72], mukolipidózou III. typu [73], 2 dětem s chronickou rekurentní multifokální osteomyelitidou [74]. Podávání pamidronátu zlepšilo také denzitu kostního minerálu a klinický stav u dětí a adolescentů se sekundární osteoporózou při různých chronických chorobách [75,76], sekundární osteoporózou u m. Crohn [77], u dětí s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou [78–79], u imobilizovaných pacientů s mozkovou obrnou [80], u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií [81], či s Menkesovou chorobou [82]. Po podávání pamidronátu došlo k ústupu kalcifikací u juvenilní dermatomyozitidy [83]. Krátkodobé (3 denní) podání infuzí pamidronátu vedlo k úpravě hyperkalcemických stavů u pacientů s maligními chorobami [84–92], u pacientů imobilizovaných [93–96], s primární hyperparatyreózou [97], podkožní tukovou nekrózou [98], u nefrologických pacientů na peritoneální dialýze či po transplantaci ledvin [99]. Krátkodobé infuzní podání pamidronátu bylo účinné při zvládnutí algických stavů 14letého pacienta s histiocytózou z Langerhansových buněk [100].

Alendronát

Alendronát je v dospělém věku používán k léčbě postmenopauzální a glukokortikoidy-indukované osteoporózy [101–103]. U dětí zatím existují s jeho podáním skromné zkušenosti [104–111, 114–115].

Alendronát byl dosud podáván 45 dětem s juvenilní idiopatickou artritidou po dobu 1 roku s uspokojivými výsledky (nárůst denzity kostního minerálu, pokles kostního obratu, zlepšení růstu) [105–107].

Dále existují kazuistická sdělení o úspěšném léčebném použití alendronátu u dorostence s idiopatickou hyperfosfatázií [108], u dítěte s kalcifikacemi při juvenilní dermatomyozitidě [109], u pacienta s polystotickou fibrózní dysplazií (syndrom McCune-Allbright) [110], u kojence s hyperkalcémií v důsledku intoxikace vitamínem D [111].

Experimentální práce na myším modelu naznačují možnost použít alendronát u dětí s OI [113–114]. Zatím existují jen ojediněle publikované údaje o léčbě OI alendronátem, kdy přípravek byl v denní dávce 5–10 mg podáván 5 dětem po dobu 1 roku [114] a 15 dětem dobu 6 let [115]. Došlo k výraznému nárůstu denzity kostního minerálu [114,115] a poklesu výskytu fraktur [115].

Nežádoucí účinky bisfosfonátů u dětí

Nežádoucí účinky bisfosfonátů nejsou časté a zahrnují dyspeptické obtíže při perorální aplikaci, hypokalcémie, hypofosfatémie, febrilie, flebitidu při intravenózní aplikaci, alergické kožní reakce, leukopenie, přechodné zhoršení funkce ledvin a jater [3,58].

Na počátku léčby se mohou krátkodobě zintenzívnit bolesti a při intravenózní terapii je prvé podání spojováno s tranzitorním zvýšením teploty. Přechodný pokles leukocytů a mírná hypokalcémie nemají klinickou manifestaci [3]. Perorální podávání bisfosfonátů v dětském věku může vést k iritaci gastrointestinálního traktu, podobně jako u dospělých. Proto je lze realizovat až od věku pěti let, kdy dítě spolkne tabletu bez kousání. Existuje zajímavá kazuistika 6tiletého dítěte, kterému byl omylem místo montelukastu podáván po dobu 3 měsíců alendronát. Jediným nežádoucím účinkem byly příznaky ezofageální iritace, které ustoupily po vysazení alendronátu [116].

V současné době existují údaje o pěti-, sedmi- až devítiletém podávání pamidronátu a šestiletém podávání alendronátu dětem s OI. S rozšiřujícím se používáním bisfosfonátů v dětském věku pochopitelně narůstá počet varovných hlasů [8,117–120]. Hlavní obavy se týkají možného nežádoucího vlivu léčby na skelet z hlediska mineralizace kostí a jejich růstu do délky. Je nutno počítat s omezením remodelační aktivity v kostní tkáni [53,54,57]. Bisfosfonáty jsou akumulovány v kostní tkáni a mohou z ní být uvolňovány a ovlivňovat kostní obrat i řadu let poté co bylo podávání přípravku ukončeno [54]. U pacientů léčených cyklickými infuzemi pamidronátu byl popsán výskyt sklerotických proužků v metafyzách a zvýšená kostní denzita [117]. Sklerotické proužky jsou odrazem snížené aktivity osteoklastů po podání infuze pamidronátu [117,121]. Poruchy růstu zatím nebyly popsány [3,37,56,117]. Zvýšení denzity kostního minerálu však nemusí vždy znamenat zvýšenou mechanickou odolnost kosti [119,120]. Jako varování před **neindikovaným použitím a předávkováním jakéhokoliv léku** (a nejenom tedy bisfosfonátů) lze použít nedávno publikovanou kazuistiku 12letého chlapce s bolestmi končetin a izolovanou benigní trvalou hyperfosfatézií bez kostních deformit [118]. Navzdory normálním laboratorním, densitometrickým a rentgenologickým nálezům, byly dítěti od věku 7 let opakovaně podávány infuze pamidronátu v dávce až 3,4 mg/kg každé 3 týdny po dobu 3 let. Docházelo k výraznému nárůstu kostní denzity. V 11 letech byl u dítěte diagnostikován stav upomínající na osteopetrózu. Další prognóza dítěte zůstává nejistá [118]. Z uvedeného vyplývá, že léčba bisfosfonáty v dětském věku musí být indikována po pečlivém rozboru klinické situace a na specializovaném pracovišti.

Závěr

Dosavadní údaje dokazují, že správně indikovaná léčba bisfosfonáty vedla u dětí ke zlepšení klinického stavu. Eventuální podávání bisfosfonátů dětským pacientům musí být prováděno pouze na specializovaném pracovišti, které se danou problematikou zabývá, a v rámci jasně definovaného léčebného protokolu. Podání je zdůvodnitelné jen u těch pacientů, kde zisk z léčby jednoznačně převyšuje její rizika.

Literatura

- Fleisch H. Bisphosphonates: Preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997;29:55–62.
- Allgrove J. Bisphosphonates. *Arch Dis Child* 1997;76:73–75.
- Srivastava T, Alon U. Bisphosphonates: From grandparents to grandchildren. *Clin Pediatr* 1999;38:687–702.
- Shoemaker LR. Expanding role of bisphosphonate therapy in children. *J Pediatr* 1999;134:264–267.
- Rauch F. Bisphosphonates – pediatric use. *Monatsschrift Kinderheilk* 2000;148:334–341.
- Allgrove J. Use of bisphosphonates in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:921–928.
- Konne Paut I, Gennari JM, Retornaz K, et al. Bisphosphonates in children: present and future. *Arch Pediatr* 2002;9:836–842.
- Batch JA, Couper JJ, Rodda C, et al. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 2003;39:88–92.
- Lepore L, Pennesi M, Barbi E, et al. Treatment and prevention of osteoporosis in juvenile chronic arthritis with disodium clodronate. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:33–35.
- Go T. Low-dose oral etidronate therapy for immobilization hypercalcaemia associated with Guillain-Barre syndrome. *Acta Paediatr* 2001;90:1202–1204.
- McCredie DA, Powell HR, Rotenberg E. Diphosphonate therapy in nephrocalcinosis. *Br J Urol* 1976;48:93–100.
- Meradji M, de Villeneuve VH, Huber J, et al. Pearse RG. Idiopathic infantile arterial calcification in siblings: radiologic diagnosis and successful treatment. *J Pediatr* 1978;92:401–405.
- Goel KM, Shanks RA. Dermatomyositis in childhood. Review of eight cases. *Arch Dis Child.* 1976;51:501–506.
- Weinstein RS. Focal mineralization defect during disodium etidronate treatment of calcinosis. *Calcif Tissue Int.* 1982;34:224–228.
- Spiro J, Gordon B. Calcinosis universalis treated with disodium etidronate. *Clin Exp Dermatol.* 1985;10:181–182.
- Hurvitz EA, Mandac BR, Davidoff G, et al. Risk factors for heterotopic ossification in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73:459–462.
- Silverman SL, Hurvitz EA, Nelson VS, et al. Rachitic syndrome after disodium etidronate therapy in an adolescent. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75:118–120.
- Gocmen A, Toppare MF, Kiper N, et al. Treatment of pulmonary alveolar microlithiasis with a diphosphonate – preliminary results of a case. *Respiration* 1992;59:250–252.
- Ozcelik U, Gulsun M, Gocmen A, et al. Treatment and follow-up of pulmonary alveolar microlithiasis with disodium etidronate: radiological demonstration. *Pediatr Radiol* 2002;32:380–383.
- Jankovic S, Pavlov N, Ivkovic A, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis in childhood: clinical and radiological follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:384–387.
- Wiadrowski TP, Marshman G. Subcutaneous fat necrosis of the newborn following hypothermia and complicated by pain and hypercalcaemia. *Australas J Dermatol* 2001;42:207–210.
- Cole DE, Fraser FC, Glorieux FH, et al. Panostotic fibrous dysplasia: a congenital disorder of bone with unusual facial appearance, bone fragility, hyperphosphatasemia, and hypophosphatemia. *Am J Med Genet.* 1983;14:725–35.
- Bassett CA, Donath A, Macagno F, et al. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet.* 1969;7625:845.
- Elliott DE. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) treated with diphosphonate. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1974;10:515–20.
- Uttley WS, Belton NR, Syme J, Sheppard H. Calcium balance in children treated with diphosphonates. *Arch Dis Child.* 1975;50:187–90.
- Smith R, Russell RG, Woods CG. Myositis ossificans progressiva. Clinical features of eight patients and their response to treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1976;58:48–57.
- Rogers JG, Dorst JP, Geho WB. Use and complications of high-dose disodium etidronate therapy in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pediatr.* 1977;91:1011–1014.
- Sanchez E, Maturana I, Delgado A. Progressive myositis ossificans. Report of a case and results of treatment with disodium etidronate. *An Esp Pediatr.* 1984;21:597–601.
- Pazzaglia UE, Beluffi G, Ravelli A, et al. Chronic intoxication by ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) in a child with myositis ossificans progressiva. *Pediatr Radiol.* 1993;23:459–462.

30. Bruni L, Giammaria P, Tozzi MC, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. An 11-year-old boy treated with a diphosphonate. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:994-998.
31. Bar Oz B, Boneh A. Myositis ossificans progressiva: a 10-year follow-up on a patient treated with etidronate disodium. *Acta Paediatr*. 1994;83:1332-1334.
32. Ali NS, Qureshi R. A 3 year old girl with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pak Med Assoc*. 1999;49:223-225.
33. Nucci A, Queiroz LD, Santos AD, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:342-347.
34. Dua T, Kabra M, Kalra V. Familial fibrodysplasia ossificans progressiva: Trial with etidronate sodium. *India Pediatr* 2001;38:1305-1309.
35. Thiaville A, Smets A, Clercx A, Perlmutter N. Idiopathic infantile arterial calcification: a surviving patient with renal artery stenosis. *Pediatr Radiol* 1994;24:506-508.
36. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Moooy PD, et al. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate. *Eur J Pediatr* 1997;156:792-794.
37. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine* 1997;76:266-283.
38. Shaw NJ. Bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 1997;77:92-93.
39. Bembí B, Parma A, Bottega M, et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 1997;131:622-625.
40. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Eng J Med* 1998;339:947-952.
41. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998;87:64-68.
42. Fujiwara I, Ogawa E, Igarashi Y, Ohba M, Asanuma A. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr*. 1998;157:261-262
43. Glorieux FH. Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 2):989-992.
44. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1846-1850.
45. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2000;26:581-589.
46. Lee ZS, Low SL, Lim LA, Loke KY. Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2001;160:641-644.
47. Guillot M, Eckart P, Desrosiers H, Amiour M, al-Jazayri Z. Osteogenesis imperfecta: a new, early therapeutic approach with bisphosphonates. A case report. *Arch Pediatr* 2001;8:172-175.
48. Gonzalez E, Pavia C, Ros J, et al. Efficacy of low dose schedule pamidronate infusion in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:529-533.
49. Glorieux FH. The use of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1491-1495.
50. Zacharin M, Bateman J. Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta -lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:163-174.
51. Giraud F, Meunier PJ. Effect of cyclical intravenous pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. Open-label study in seven patients. *Joint Bone Spine* 2002;69:486-490.
52. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;87:562-563.
53. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002;110:1293-1299.
54. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002;110:1239-1241.
55. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2003;12:77-87.
56. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics* 2003;111:1030-1036.
57. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003;18:610-614.
58. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III and IV: effect of pamidronate on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:986-992.
59. Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:601-603.
60. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111:573-578.
61. Pfeilschifter J, Ziegler R. Effect of pamidronate on clinical symptoms and bone metabolism in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Med Klin (Munich)*. 1998;93:352-359.
62. Zacharin M, O'Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *J Pediatr* 2000;137:403-409.
63. Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, et al. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatr*. 2000;89:188-193.
64. Schoenau E, Rauch F. Fibrous dysplasia. *Horm Res* 2002;57:79-82.
65. Zumkeller W, Jassoy A, Lebek S, Nagel M. Clinical, endocrinological and radiography features in a child with McCune-Albright syndrome and pituitary adenoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:553-559.
66. Isaia GC, Lala R, Defilippi C, et al. Bone turnover in children and adolescents with McCune-Albright syndrome treated with pamidronate for bone fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int*. 2002;71:121-128.
67. Albers N, Jorgens S, Deiss D, Hauffa BP. McCune-Albright syndrome—the German experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15 Suppl 3:897-901.
68. Matarazzo P, Lala R, Masi G, et al. Pamidronate treatment in bone fibrous dysplasia in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 Suppl 3:929-937.
69. Cassinelli HR, Mautalen CA, Heinrich JJ, et al. Familial idiopathic hyperphosphatasia (FIH): response to long-term treatment with pamidronate (APD). *Bone Miner*. 1992;19:175-184.
70. de Rubin ZS, Ghiringhelli G, Mansur JL. Clinical, humoral and scintigraphic assessment of a bisphosphonate as potential treatment of diaphyseal dysplasia: Ribbing and Cammuratti-Engelmann diseases. *Medicina* 197;57:56-60.
71. Zacharin M, Cundy T. Osteoporosis pseudoglioma syndrome: treatment of spinal osteoporosis with intravenous bisphosphonates. *J Pediatr*. 2000;137:410-415.
72. Sekhar RV, Culbert S, Hoots WK, Klein MJ, Zietz H, Vassilopoulos-Sellin R. Severe osteopenia in a young boy with Kostmann's congenital neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor: suggested therapeutic approach. *Pediatrics*. 2001;108:E54.
73. Robinson C, Baker N, Noble J, et al. The osteodystrophy of mucopolidiosis type III and the effects of intravenous pamidronate treatment. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:681-693.
74. Coinde E, David L, Cottalorda J, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: report of 17 cases. *Arch Pediatr*. 2001;8:577-583.
75. Shaw NJ, Bovin CM, Crabtree NJ. Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis. *Arch Dis Child* 2000;83:143-145.
76. Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions. *J Pediatr* 2003;142:417-423.
77. Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2122-2126.
78. Geusens P, Menten J, Vosse D, et al. Recovery from severe glucocorticoid-induced osteoporosis in an adolescent. *J Clin Denstom* 2001;4:389-394.
79. Noguera A, Ros JB, Pavia C, et al. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:529-536.
80. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH, et al. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2002;141:644-651.
81. Barr RD, Guo CY, Wiernikowski J, et al. Osteopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study of amelioration with pamidronate. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:44-46.
82. Kanumakala S, Boneh A, Zacharin M. Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25:391-398.
83. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, et al. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1996;23:2152-2155.
84. Lteif AN, Zimmerman D. Bisphosphonates for treatment of childhood hypercalcemia. *Pediatrics* 1998;102:990-993
85. Kutluk MT, Hazar V, Akyuz C, et al. Childhood cancer and hypercalcemia: report of a case treated with pamidronate. *J Pediatr*. 1997;130:828-831.
86. Kutluk T, Akyuz C, Yalcin B, et al. Use of pamidronate in the management of acute cancer-related hypercalcemia in children. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:39.
87. Takagi M, Takahashi K, Maruyama T, et al. Acute lymphoblastic leukemia accompanied by severe hypercalcemia: successful treatment including aminohydroxypropylidene bisphosphonate (pamidronate disodium) *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15:283-286.
88. Young G, Shende A. Use of pamidronate in the management of acute cancer-related hypercalcemia in children. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30:117-121.
89. De Schepper J, de Pont S, Smits J, et al. Metabolic disturbances after a single dose of 30 mg pamidronate for leukaemia-associated hypercalcaemia in a 11-year boy. *Eur J Pediatr* 1999;158:765-766.
90. Schmid I, Stachel D, Schon C, et al. Pamidronate and calcitonin as therapy of acute cancer-related hypercalcemia in children. *Klin Padiatr* 2001;213:30-34.
91. Shanks D, Linke R, Saxon B. Bones, groans and blasts. *J Paediatr Child Health* 2001;37:504-506.
92. Mathur M, Sykes JA, Saxena VR, Rao SP, Goldman GM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia-induced extreme hypercalcemia with pamidronate and calcitonin. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:252-255.
93. McIntyre HD, Cameron DP, Urquhart SM, Davies WE. Immobilization hypercalcaemia responding to intravenous pamidronate sodium therapy. *Postgrad Med J*. 1989;65:244-246.
94. Massagli TL, Cardenas DD. Immobilization hypercalcemia treatment with pamid-

- ronate disodium after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:998–1000.
95. Profumo RJ, Reese JC, Foy TM, Garibaldi LR, Kane RE. Severe immobilization-induced hypercalcemia in a child after liver transplantation successfully treated with pamidronate. *Transplantation* 1994;57:301–303
 96. Attard TM, Dhawan A, Kaufman SS, et al. Use of disodium pamidronate in children with hypercalcemia awaiting liver transplantation. *Pediatr Transplant* 1998;2:157–159.
 97. Darcan S, Coker M, Aydinok Y, et al. Persistent elevated serum levels of intact parathyroid hormone after reoperation for primary hyperparathyroidism and after pamidronate therapy. *Turk J Pediatr* 2003;45:269–272.
 98. Khan N, Licata A, Rogers D. Intravenous bisphosphonate for hypercalcemia accompanying subcutaneous fat necrosis: a novel treatment approach. *Clin Pediatr* 2001;40:217–219.
 99. Sellers E, Sharma A, Rodd C. The use of pamidronate in three children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1998;12:778–781.
 100. Farran RP, Zaretski E, Egeler RM. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with pamidronate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:54–56.
 101. Jeal W, Barradell LB, McTavish D. Alendronate. A review of its pharmaceutical properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 1997;53:415–434.
 102. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292–299.
 103. Siris E. Alendronate in the treatment of osteoporosis: A review of the clinical trials. *J Woman Health Gender Based Med* 2000;9:599–606.
 104. Stuart M. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children. *Clin Pediatr* 2002;41:362–363.
 105. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43:1960–1966.
 106. Cimaz R, Gattorno M, Sormani MP, et al. Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2002;29:1786–1792.
 107. Falcini F, Bindi G, Simonini G, et al. Bone status evaluation with calcaneal ultrasound in children with chronic rheumatic diseases. A one year follow-up study. *J Rheumatol* 2003;30:179–184.
 108. Demir E, Bereket A, Ozkan B, Topcu M. Effect of alendronate treatment on the clinical picture and bone turnover markers in chronic idiopathic hyperphosphatasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:217–221.
 109. Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001;138:763–766.
 110. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Maskati GB. Oral bisphosphonates in polyostotic fibrous dysplasia. *Indian Pediatrics* 2003;40:894–896.
 111. Bereket A, Erdogan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics* 2003;111:899–901.
 112. Camacho NP, Raggio CL, Doty SB, et al. A controlled study of the effects of alendronate in a growing mouse model of osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2001;69:94–101.
 113. McCarthy E, Raggio CL, Hossack MD, et al. Alendronate treatment for infants with osteogenesis imperfecta: Demonstration of efficacy in a mouse model. *Pediatr Res* 2002;52:660–670.
 114. Bayer M, Stepan JJ, Kutilek S. Alendronát v léčbě dětské osteoporózy. *Osteol Bull* 2002;7:23–24.
 115. Maasalu K, Haviko T, Martson A. Treatment of children with osteogenesis imperfecta in Estonia. *Acta Paediatr* 2003;92:452–455.
 116. Carriere B, Bailey B, Chabot G, Lebel D. Dispensing error leading to alendronate ingestion. *Ann Pharmacother*. 2003;37:87–89
 117. Grissom LE, Harcke HT. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 2003;33:226–229.
 118. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457–463.
 119. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 2003;349:423–426.
 120. Roldan EJ, Pasqualini T, Plantalech L. Bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta may improve bone mineralization but not bone strength. Report of two patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:555–559.
 121. van Persijn van Meerten EL, Kroon HM, Papapoulos SE. Epi- and metaphyseal changes in children caused by administration of bisphosphonates. *Radiology*. 1992;184:249–254.