

Pijn na een osteoporotische wervelfractuur

Marijke Olthof, Tanne van Wijngaarden en Janny Dekker

Inleiding

Osteoporotische wervelfracturen kunnen hevige rugpijn veroorzaken bij oudere, vooral vrouwelijke patiënten. De NHG-Standaard Osteoporose adviseert de pijn van zo'n inzakkingsfractuur te bestrijden met pijnstillers van oplopende sterkte volgens de WHO-pijnladder. Dergelijke schema's starten met paracetamol en gaan bij onvoldoende effect over op een NSAID en vervolgens op opioïden.¹ Als deze medicijnen de pijn onvoldoende verlichten of anderszins op bezwaren stuiten, kan de huisarts tijdelijk bedrust voorschrijven met mobilisatie op geleide van de pijn, en eventueel fysiotherapie. In de meeste gevallen vermindert de rugpijn met dit beleid binnen twee tot drie maanden, maar in sommige gevallen houdt de pijn langer aan of neemt hij onvoldoende af. De NHG-Standaard adviseert in deze gevallen overleg met of verwijzing naar de tweede lijn. Wij beschrijven twee patiënten met een osteoporotische wervelfractuur bij wie de pijnbestrijding problemen opleverde en gaan vervolgens na of er inmiddels nieuwe mogelijkheden zijn voor pijnbestrijding bij osteoporose.

Beschouwing

Inzakkingsfracturen van wervels zijn de meest voorkomende fracturen bij osteoporose. Geschat wordt dat ongeveer 13% van de mannen en 40% van de vrouwen tijdens het leven een wervelfractuur zal doormaken ten gevolge van osteoporose, maar schattin-

Samenvatting

Olthof M, Van Wijngaarden T, Dekker J.H. Pijn na een osteoporotische wervelfractuur. *Huisarts Wet.* 2010;53(8):442-5.

Osteoporotische wervelfracturen kunnen hevige pijn veroorzaken. De NHG-Standaard Osteoporose adviseert deze pijn te bestrijden met medicatie. Sommige patiënten komen daarmee echter niet uit. In deze klinische les beschrijven wij twee patiënten die onvoldoende reageerden op de gebruikelijke pijnbestrijdingsschema's en bij wie de vraag rees of een vertebroplastiek gerechtvaardigd zou zijn. Het aanvankelijk positieve oordeel over deze ingreep werd sterk gerelativeerd door twee recente onderzoeken. Een alternatieve behandeloptie is in ieder geval fysiotherapie. Nieuwe geneesmiddelen zijn het onderzoeksstadium nog niet voorbij.

UMCG, afdeling Huisartsgeneeskunde en Academische Huisartsenpraktijk Groningen, Postbus 196, 9700 AD Groningen: Marijke Olthof MSc, aios Huisartsgeneeskunde; Tanne van Wijngaarden, huisarts; Janny Dekker, huisarts en universitair hoofddocent.

Correspondentie: j.h.dekker@med.umcg.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Mevrouw T

Mevrouw T, 87 jaar, vraagt een visite aan bij haar huisarts vanwege hevige rugpijn die de laatste dagen steeds erger is geworden en toeneemt bij bewegen. Ze kan door de pijn niet meer naar de praktijk komen. Ze is nog erg vitaal, maakt regelmatig uitstapjes met de deeltaxi en bridget fanatiek. Patiënte is bekend met COPD, hypertensie en cataract, en heeft een CVA in de voorgeschiedenis waar ze goed van is hersteld. In haar probleemlijst staat verder dat op een röntgenfoto in 1982 spondylolisthesis van L5 en spondylosis en discopathie van C5-6 zijn gevonden, en dat in 1990 osteoporose is vastgesteld. In 2003 is patiënte internistisch onderzocht in verband met een fractuur van Th10 en een verhoogde BSE. Na uitgebreid onderzoek bleek er alleen sprake te zijn van osteoporose; de internist schreef risedroninezuur 35 mg per week en calciumcarbonaat voor, 'levenslang te gebruiken' zoals hij meldde in de brief aan de huisarts. De rugpijn waarvoor patiënte nu belt, zit lager dan in 2003 en paracetamol helpt onvoldoende. Gezien de voorgeschiedenis en de locatie van de

MRI-scan van mevrouw T



Op de MRI-scan is de recente inzakkingsfractuur van Th12 te zien (witte pijl). Ook toont de scan de spondylolisthesis van L5 (rode pijl) en de oude inzakkingsfracturen van Th10 (groene pijl) en L1 (gele pijl).

De kern

- ▶ De NHG-Standaard Osteoporose adviseert pijn bij osteoporotische wervelfracturen te bestrijden met medicatie. Soms echter schiet de pijnbestrijding tekort.
- ▶ Een vertebroplastiek of kyfoplastiek lijkt een aantrekkelijk alternatief voor deze patiënten, maar biedt alleen op korte termijn enig voordeel boven het gebruikelijke beleid en houdt een zeker risico in.
- ▶ Nieuwe geneesmiddelen zijn in ontwikkeling, maar nog niet toepasbaar in de praktijk. Calcitonine belooft een interessante optie te worden.
- ▶ Fysiotherapie verdient in elk geval een plaats in de behandeling.

pijn vermoedt de huisarts een inzakkingsfractuur op lumbaal niveau. Mevrouw T wil in eerste instantie geen röntgenfoto, omdat ze daarvoor naar het ziekenhuis moet. De huisarts schrijft haar twee weken diclofenac in combinatie met omeprazol voor (bij een recente controle had ze een eGFR van 46 ml/min). Vijf dagen later heeft patiënte echter nog zoveel pijn dat nadere diagnostiek wel bespreekbaar is. Op de röntgenfoto van de lumbale wervelkolom is alleen een oude inzakkingsfractuur van L1 te zien. De pijn wordt vervolgens vrij snel minder.

Twee maanden later is er opnieuw een episode met heftige acute rugpijn, laagthoracaal. Op de röntgenfoto, die nu wel meteen gemaakt wordt, is de oude fractuur van Th10 te zien en een nieuwe fractuur op niveau Th12. Aanvankelijk start mevrouw weer met diclofenac, maar vanwege de aanhoudende heftige pijnklachten gaat zij na vijf dagen over op morfine-retardtabletten, tweemaal daags 10 mg. Mevrouw T heeft al jaren tweemaal tot driemaal per dag wat dunne ontlasting en wil daarom geen laxans gebruiken. Na drie dagen moet de dosis morfine verhoogd worden naar tweemaal daags 20 mg. Dit gaat echter gepaard met misselijkheid. De morfinetabletten worden vervangen door een fentanylpleister van 12 mg/uur, maar ook hiermee blijft patiënte erg misselijk. Ondertussen krijgt patiënte fysiotherapie aan huis, maar die verloopt door de pijn zeer moeizaam. Zij heeft hulp nodig bij ADL-activiteiten die ze voorheen zelfstandig uitvoerde. Ze kan niet meer alleen naar het toilet en niet meer opstaan uit haar stoel.

Ten einde raad belt de huisarts vier weken na de start van de nieuwe pijnklachten de orthopedisch chirurg met de vraag of deze nog behandelmogelijkheden ziet. Volgens de chirurg is een vertebroplastiek nog een optie. Om de indicatie daarvoor te bepalen moet het exacte niveau van de fractuur vastgesteld worden, evenals de mate van consolidatie. Als de hiervoor benodigde MRI gemaakt wordt, zijn er twee maanden verstreken sinds het begin van de laatste pijnepisode. Op de MRI is de recente fractuur van Th12 zichtbaar naast de oudere fracturen (zie de afbeelding). De pijnklachten zijn op dat moment dermate afgenomen dat de chirurg in overleg met patiënte afziet van de operatie.

gen over de incidentie lopen sterk uiteen omdat wervelfracturen vaak subklinisch verlopen.² Kenmerkend voor een symptotische inzakkingsfractuur is acuut ontstane pijn in het midden van de rug die niet of nauwelijks uitstraalt. Pijn ten gevolge van

Mevrouw S

Bij mevrouw S, 75 jaar, is in 2005 een osteoporotische inzakkingsfractuur van het corpus van L1 gediagnosticeerd. Sindsdien gebruikt ze wekelijks alendroninezuur in combinatie met calciumcarbonaat. Ze heeft kort na de fractuur twee weken lang tweemaal daags één à twee tabletten naproxen 250 mg geslikt, in combinatie met omeprazol. Dit bracht de pijn onvoldoende onder controle, en daarom ging zij over op driemaal per dag tramadol 50 mg. Hiermee was de pijn te dragen. Patiënte heeft een radicaal verwijderd melanoom in de voorgeschiedenis en een tweedegraads AV-blok, waarvoor ze een pacemaker heeft. Zij gebruikt simvastatine 20 mg en oxazepam 10 mg zo nodig. Nu komt ze op het spreekuur omdat ze toch regelmatig pijn in haar rug heeft, de laatste weken weer veel meer, zonder duidelijke aanleiding. Bij onderzoek is er asdrukpijn en kloppijn op de wervelkolom. De huisarts laat een röntgenfoto maken. Daarop is een kalkarm skelet en de bekende inzakkingsfractuur van L1 te zien. Het wervellichaam lijkt wat verder ingezakt in vergelijking met 2005. Er zijn geen nieuwe fracturen zichtbaar.

Mevrouw S komt in de maanden daarna een paar keer bij de huisarts en vraagt om een verwijzing voor een werveloperatie, aangezien mensen in haar omgeving daar positieve ervaringen mee hebben. De huisarts verwacht niet veel van deze procedure, maar verwijst haar uiteindelijk toch op haar dringende verzoek naar de orthopedisch chirurg. Op een botscan is een verhoogde activiteit rond de fractuur te zien, als teken van onvoldoende consolidatie. Patiënte ondergaat een vertebroplastiek en is na de ingreep nagenoeg pijnvrij. De huisarts vraagt zich af of hij tekort geschoten is in de zorg door een verwijzing zo lang af te houden.

lumbale inzakkingsfracturen is vaak ernstiger dan die van thoracale fracturen.³ De rugpijn verergert bij bewegingen van de rug. Een inzakking kan de lichaamslengte doen afnemen, maar dit verschijnsel is niet erg specifiek. Bij lichamelijk onderzoek is er druk- en kloppijn ter plaatse van de gebroken wervellichamen, en de afstand tussen ribbenboog en bekkenkam kan kleiner zijn geworden. Röntgendiagnostiek is voldoende betrouwbaar voor het vaststellen van een wervelfractuur. Alleen bij sterke verdenking op pathologie en een negatieve röntgenfoto is een MRI-scan of nucleair onderzoek (botscan) geïndiceerd.⁴ De pijn van een inzakkingsfractuur neemt meestal binnen enkele weken tot maanden af, maar kan ook chronisch worden.³ Het is onduidelijk in hoeveel gevallen dit voorkomt, maar de rugpijn kan jarenlang voor problemen zorgen.⁵

Naar aanleiding van de twee casussen vroegen wij ons af welke behandelopties de huisarts heeft wanneer de pijn niet voldoende reageert op de standaardbehandeling met medicatie en eventueel kortdurend bedrust. Wij waren vooral ook geïnteresseerd in de waarde van vertebroplastiek. Vertebroplastiek en kyfoplastiek zijn de laatste tien jaar geaccepteerde behandelingen geworden voor pijn ten gevolge van osteoporotische wervelfracturen, zowel acuut als chronisch. Het zijn minimaal invasieve procedures, die in dagbehandeling uitgevoerd kunnen worden en die mogelijk zijn tot een jaar na het ontstaan van de fractuur.⁶ Bij de percutane vertebroplastiek wordt onder doorlichting cement geïnjecteerd in de gefractureerde wervel. Bij de ballonkyfoplastiek brengt men percutaan een ballon in de fractuur en blaast deze op, waardoor de

wervel zich opricht en er een holte in het wervellichaam ontstaat. Na verwijdering van de ballon vult men de holte met cement. Dit cement is wat viskeuzer dan bij de vertebroplastiek en kan, door de voorafgaande opkrikking van de wervel, met minder kracht ingespoten worden. De ingrepen zijn niet belastend, zodat ook oudere patiënten met comorbiditeit ervoor in aanmerking komen. De belangrijkste complicaties hangen samen met het lekken van cement. De meeste cementlekkages verlopen symptomeloos, maar lekkage naar het foramen of in het spinale kanaal kan neurologische klachten geven (pareses, paresthesiën), en injectie in de paravertebrale vaten kan leiden tot longembolie. Andere complicaties zijn hematomen, discitis, scheuren in de dura en fracturen van de ribben of de processus transversi. Een meta-analyse heeft laten zien dat het percentage van alle complicaties samen nog geen 4% is en dat symptomatische cementlekkages ontstaan in minder dan 1,5% van de behandelingen. Daarbij scoort de kyfoplastiek beter (minder complicaties) dan de vertebroplastiek.⁷ Wel zijn er nieuwe osteoporotische wervelfracturen beschreven na een vertebro- of kyfoplastiek. Hoewel het lastig is deze toe te schrijven aan de procedure (het gaat om een osteoporotisch skelet met sowieso verhoogde fractuurkansen) is het wel opvallend dat het fractuurpercentage in het jaar na een wervelplastiek groter is dan bij conservatieve behandelingen en dat deze fracturen veel vaker optreden in aangrenzende wervels.^{8,9} Het enthousiasme over beide methoden was aanvankelijk groot. Verschillende kleine, ongeblindeerde, niet-gerandomiseerde onderzoeken en talloze gevalsstudies beschreven een dramatische afname van de pijn. Het aantal ingrepen nam dan ook snel toe; in de Verenigde Staten bijvoorbeeld steeg het aantal vertebroplastieken tussen 2001 en 2005 van 4,5 tot 8,7 per 10.000 inwoners.¹⁰ Maar is die toename terecht? Is er voldoende evidence? Om deze vraag te beantwoorden, doorzochten wij PubMed met de zoektermen *pain, compression fracture, spinal fracture, kyphoplasty* en *vertebroplasty*. Wij vonden een meta-analyse uit 2008 die beide ingrepen vergeleek. De reviewers concludeerden, met de nodige slagen om de arm vanwege de matige methodologische kwaliteit van de onderzoeken, dat beide methoden leidden tot een aanzienlijke daling van de scores op pijnschalen. De vertebroplastiek had een iets betere uitkomst, maar bracht ook een groter risico op cementlekkage en nieuwe fracturen met zich mee.^{7,8} Een klein onderzoek (n = 51) onder patiënten met acute en subacute fracturen (niet ouder dan acht weken), dat vertebroplastiek vergeleek met een conservatieve behandeling, kon geen verschil aantonen in pijnscores op een visueel analoge schaal na drie maanden.¹¹ Een andere kleine RCT (n = 34), waarin eveneens vertebroplastiek vergeleken werd met conservatieve behandeling, wist evenmin een verschil in pijnscores aan te tonen twee weken na de start van de behandeling, maar liet wel een tendens zien naar betere effecten in de vertebroplastiekgroep.¹² Een groot gerandomiseerd onderzoek (n = 300) dat kyfoplastiek vergeleek met een conservatieve behandeling bij fracturen die niet ouder waren dan drie maanden, liet een positief effect op de pijn zien na één maand.¹³ Wervelplastieken kunnen dus hooguit aanspraak maken

Abstract

Olthof M, Van Wijngaarden T, Dekker J.H. Pain due to osteoporotic vertebral fracture. *Huisarts Wet.* 2010;53(8):442-5.

Vertebral fractures due to osteoporosis can cause severe pain. The Dutch College of General Practitioners guideline 'Osteoporosis' advises the medical management of such pain, but this is insufficient in some patients. This clinical lesson describes two patients with an insufficient response to commonly used pain management regimens in whom vertebroplasty might be justified. The originally positive opinion about this procedure has been put into perspective by two recent studies. Physiotherapy is an alternative treatment option, because new medicines are still in the research phase.

op een licht beter resultaat zeer kort na behandeling, maar tot 2009 waren er geen gerandomiseerde, geblindeerde, placebogecontroleerde trials gedaan die konden aantonen dat zij ook op de langere termijn leiden tot beter functioneren en minder pijn.^{14,15} In 2009 verschenen er in het *New England Journal of Medicine* twee baanbrekende trials waarin de vertebroplastiek voor het eerst vergeleken werd met een placeboprocedure. Kallmes randomiseerde 131 patiënten met één tot drie osteoporotische fracturen van maximaal een jaar oud in een groep die een vertebroplastiek onderging en een placebogroep bij wie huid en periost wel geïnfilteerd werden met een anestheticum maar die geen cementinjectie kreeg. De uitkomst was verrassend: pijn en mobiliteit waren na een maand in beide onderzoeksarmen in gelijke mate verbeterd.¹⁶ Buchbinder deed een vergelijkbaar onderzoek met 78 patiënten. Ook hier mocht de fractuur niet langer dan een jaar bestaan en kreeg de controlegroep een behandeling die voor de patiënt niet te onderscheiden was van de vertebroplastiek, inclusief het klaarmaken van het cement, dat een karakteristieke geur verspreidt in de behandelkamer. Buchbinders resultaten waren vergelijkbaar met die van Kallmes: geen verschil in effect tussen vertebroplastiek en placebo na een week, na anderhalve maand en na zes maanden, wel een trend in de richting van een beter resultaat voor de vertebroplastiek.¹⁷ Natuurlijk zijn ook bij deze onderzoeken kanttekeningen te plaatsen: ze waren relatief klein, het includeren van de patiënten verliep moeizaam, de ouderdom van de fractuur kan een rol hebben gespeeld en de placebobehandeling was mogelijk toch een actieve interventie. En als er wellicht subgroepen zijn van patiënten die toch baat hebben bij een wervelplastiek, waren de onderzoeken te klein om die te identificeren.

Voor wat betreft de andere vraag die wij ons stelden – zijn er naast pijnbestrijding en vertebroplastieken ook andere behandelopties? – noemt de NHG-Standaard het inschakelen van de fysiotherapeut. Dat kan zinvol zijn en wordt mogelijk te weinig gedaan: fysiotherapie bleek in een aantal kleine onderzoeken de pijn effectief te verminderen en de mobiliteit te verbeteren.^{18,19} Op het repertoire van de fysiotherapeut staan meestal balansoefeningen en versterking van de rugextensoren. Er zijn aanwijzingen dat deze oefeningen ook nieuwe fracturen kunnen helpen

voorkomen.⁹ Verder kan calcitonine zich ontwikkelen tot een interessante mogelijkheid, want in een aantal kleine klinische onderzoeken is gebleken dat het op de korte termijn positieve effecten heeft op de pijn bij inzakkingsfracturen.²⁰ Het is makkelijk toe te dienen (intranasaal of rectaal) maar voor dit doel en in deze toedieningsvormen nog niet geregistreerd in Nederland. Ook intraveneuze toediening van bisfosfonaten kort na een fractuur wordt onderzocht. Deze geven een snelle opbouw van botmassa ter plaatse van de fractuur, waardoor de patiënt minder pijn ervaart.^{21,22}

Conclusie

Voor patiënten met een osteoporotische inzakkingsfractuur bij wie adequate pijnstilling met medicatie niet mogelijk blijkt, zijn er tot op heden geen alternatieven die bewezen effectief zijn. Bij aanhoudende, ernstige rugpijn valt een verwijzing naar de orthopedisch chirurg te overwegen ter beoordeling van de indicatie voor een vertebroplastiek. Het positieve effect van vertebroplastieken, als het er al is, is echter zeer beperkt. Bovendien zijn er risico's aan deze ingrepen verbonden. De huisarts kan in zo'n geval het best de zaak met de patiënt bespreken, het gebrek aan gegevens over de voordelen en de potentiële nadelen uitleggen en dan samen met de patiënt een weloverwogen keuze maken. Fysiotherapie verdient in elk geval een plaats in de behandeling, gezien de mogelijke positieve effecten en het ontbreken van bijwerkingen. Als de patiënt nog niet met bisfosfonaten behandeld wordt, kan daar direct mee gestart worden, eventueel na een botdichtheidsmeting.¹ Nieuwe geneesmiddelen of nieuwe toedieningsvormen zijn het onderzoeksstadium nog niet voorbij. Calcitonine is daar bij overigens wel een interessante optie.

Dankbetuiging

Met dank aan mw. J.D.J. Steinberg, radioloog in het Martini Ziekenhuis te Groningen, voor het beoordelen en ter beschikking stellen van de MRI-beelden.

Literatuur

- 1 Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC, Bolhuis AP, Van der Spoel OP, Van Keimpema JC, et al. NHG-Standaard Osteoporose. Huisarts Wet 2005;48:559-70.
- 2 Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2005;16:S3-7.
- 3 Lips P, Van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. Osteoporos Int 2005;16:447-55.
- 4 Francis RM, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. Osteoporos Int 2008;19:895-903.
- 5 Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pain and disability associated with new vertebral fractures and other spinal conditions. J Clin Epidemiol 1994;47:231-9.
- 6 Kaufmann TJ, Jensen ME, Schweickert PA, Marx WF, Kallmes DF. Age of fracture and clinical outcomes of percutaneous vertebroplasty.

- AJNR Am J Neuroradiol 2001;22:1860-3.
- 7 Lee MJ, Dumonski M, Cahill P, Stanley T, Park D, Singh K. Percutaneous treatment of vertebral compression fractures: A meta-analysis of complications. Spine 2009;34:1228-32.
- 8 Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: A meta-analysis of the literature. Spine J 2008;8:488-97.
- 9 Huntoon EA, Schmidt CK, Sinaki M. Significantly fewer refractures after vertebroplasty in patients who engage in back-extensor-strengthening exercises. Mayo Clin Proc 2008;83:54-7.
- 10 Gray DT, Hollingworth W, Onwudiwe N, Deyo RA, Jarvik JG. Thoracic and lumbar vertebroplasties performed in US Medicare enrollees, 2001-2005. JAMA 2007;298:1760-2.
- 11 Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, Thomsen K, Lauritsen J. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: Three-months follow-up in a clinical randomized study. Spine 2009;34:1349-54.
- 12 Voormolen MH, Mali WP, Lohle PN, Fransen H, Lampmann LEH, Van der Graaf Y, et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: Short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures, The VERTOS study. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:555-60.
- 13 Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Tillman JB, Rasta J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): A randomised controlled trial. Lancet 2009;373:1016-24.
- 14 Sietsma MS, Lambers Heerspink FO, Ploeg WT, Jutte PC, Veldhuizen AG. Kyoplastiek als behandeling van een osteoporotische wervelcompressiefRACTuur: Relatief veilig, maar nog zonder evidence voor verbeterd functioneren; literatuuroverzicht. Ned Tijdschr Geneesk 2008;152:944-50.
- 15 McGirt MJ, Parker SL, Wolinsky JP, Witham TF, Bydon A, Gokaslan ZL. Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: an evidenced-based review of the literature. Spine J 2009;9:501-8.
- 16 Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. N Engl J Med 2009;361:569-79.
- 17 Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. N Engl J Med 2009;361:557-68.
- 18 Malmros B, Mortensen L, Jensen MB, Charles P. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. Osteoporos Int 1998;8:215-21.
- 19 Papaioannou A, Adachi JD, Winegard K, Ferko N, Parkinson W, Cook RJ, et al. Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures. Osteoporos Int 2003;14:677-82.
- 20 Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: A systematic review of randomized, controlled trials. Osteoporos Int 2005;16:1281-90.
- 21 Rovetta G, Monteforte P, Balestra V. Intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. Drugs Exp Clin Res 2000;26:25-30.
- 22 Armingeat T, Brondino R, Pham T, Legré V, Lafforgue P. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: A randomized double-blind controlled study. Osteoporos Int 2006;17:1659-65.