

27. FARMAKOTERAPIE KOSTNÍ NÁDOROVÉ NEMOCI

Kostní nádorová nemoc. Metastázy do skeletu

Kostěný skelet je jedním z nejčastějších míst nádorové diseminace. Kostní metastázy jsou zdrojem závažné morbidity: působí bolest, omezují hybnost, snižují celkovou kvalitu života. Mohou vést k patologickým frakturám, syndromu míšní komprese a hyperkalcemii. Kromě modalit protinádorové léčby využíváme v léčbě kostních metastáz také léky ovlivňující metabolismus kostí (BMA – bone modifying agents). Léčba BMA vede k redukce komplikací nádorového postižení skeletu (tzv. skeletal related events – SRE). Z klinických studií III. fáze vyplývá, že BMA jsou účinné v léčbě nádorové hyperkalcemie, vedou ke snížení rizika a oddálení rozvoje patologických fraktur obratlů, snižují riziko rozvoje míšní komprese, snižují nutnost chirurgického řešení kostních komplikací a nutnost paliativní radioterapie, zmírňují bolest působenou kostními metastázami a redukují potřebu analgetik. Výše popsané klinické účinky pacientům mohou přinést delší udržení mobility a funkční zdatnosti a zlepšení celkové kvality života. Vliv užívání BMA na celkovou délku přežití je předmětem intenzivního výzkumu. Data svědčící pro vliv bisfosfonátů na prodloužení celkového přežití jsou zatím k dispozici pouze pro klodronát u metastatického nádoru prostaty. K léčbě kostní nádorové choroby jsou v ČR registrovány následující BMA:

1. Bisfosfonáty: klodronát (KLO), pamidronát (PAM), ibandronát (IBA) a zoledronát (ZOL).
2. Monoklonální protilátka denosumab

27.1 Bifosfonáty

Účinnost bisfosfonátů u jednotlivých typů nádorů

Většina klinických studií srovnávala účinek jednotlivých bisfosfonátů s placebem. Kromě jedné studie srovnávající přímo PAM a ZOL u pacientek s pokročilým karcinomem prsu a myelomem neexistuje další přímé srovnání jednotlivých preparátů.¹ Na základě publikovaných dat je stupeň evidence účinku jednotlivých preparátů u různých typů nádorů různý. Srovnání je obtížné také proto, že publikované studie vyjadřovaly účinnost podávání BF různými klinickými parametry, které však nelze navzájem přímo porovnávat. Ve snaze shrnout dosavadní výsledky bylo v posledních letech vypracováno několik doporučených postupů pro léčbu bisfosfonáty u solidních nádorů.²

Karcinom prsu³

BF obecně snižují u pacientek s metastatickým postižením skeletu riziko SRE o 17%. Pokud vyloučíme z posuzovaných parametrů hyperkalcemii, dochází ke snížení ostatních SRE o 12%. Perorální BF snižují riziko SRE o 16%, parenterální BF o 17%. Statisticky významné prodloužení doby do první SRE bylo tedy prokázáno u ZOL, PAM, IBA i. v. a KLO p.o. Statisticky a klinicky významný efekt na bolest skeletu byl prokázán u všech BF. Na základě publikovaných dat mají z léčby BF prospěch všechny pacientky s metastatickým postižením skeletu prokázaným na RTG (nebo CT) bez ohledu na přítomnost symptomů. Pozitivní nález na scintigrafii i skeletu bez odpovídajícího korelátu na RTG, resp. CT vyšetření není indikací k zahájení léčby BF.

Karcinom prostaty⁴

BF obecně snižují riziko SRE a vedou ke zmírnění kostní bolesti.⁴ V jedné studii fáze III bylo u pacientů s karcinomem prostaty s metastázami do skeletu při podávání klodronátu v dávce 2080 mg p.o. denně současně s hormonální léčbou prokázáno ve srovnání s placebem významné prodloužení 5 letého přežití (30% vs. 21%).⁵ V jedné studii bylo při podávání ZOL ve srovnání s placebem prokázáno snížení rizika SRE o 11% (49% vs. 38%) a objevení prvního SRE se oddálilo o více než 5 měsíců.⁶ Na základě publikovaných dat se jako nejúčinnější v redukci rizika SRE u nádoru prostaty jeví ZOL.

Bronchogenní karcinom

V jediné publikované studii fáze III bylo u pacientů s metastatickým postižením skeletu podáváním ZOL sníženo relativní riziko SRE o 31%. Snížení rizika se týkalo především hyperkalcémie, u ostatních SRE se jednalo o oddálení jejich nástupu.⁷ Účinnost ostatních BF nebyla u pacientů s bronchogenním karcinomem testována.

Renální karcinom a ostatní solidní nádory

V jediné publikované studii fáze III bylo u pacientů s metastatickým postižením skeletu podáváním ZOL sníženo relativní riziko SRE o cca 31% a to především oddálením nástupu prvních SRE o několik měsíců.⁸

Aplikační forma

BF jsou k dispozici ve formě tablet k perorálnímu užití (KLO, IBA) a ampulí k intravenóznímu užití (KLO, PAM, IBA, ZOL). Při dlouhodobé léčbě nádorové kostní nemoci je klíčově důležitá compliance pacientů k léčbě. Při léčbě BF se jedná o cílovou skupinu pokročile onkologicky nemocných, kteří často trpí zažívacími potížemi různého druhu. Praktické aspekty perorální léčby (velikost tablet, užívání nalačno a povinný interval do nejbližšího jídla, stejně tak GIT nežádoucí účinky – dyspepsie a průjmy) mohou pro některé pacienty představovat závažný problém. V evropských doporučených postupech je upřednostňováno parenterální užití BF.⁹ Při léčbě hyperkalcémie je jednoznačně indikované intravenózní podání. Perorální formy by měly být voleny u pacientů, kteří jim sami dávají přednost a pro které je zatěžující pravidelné docházení do nemocnice. Dobrá informovanost, postoj lékaře a jeho schopnost vyjít vstříc požadavkům pacienta a zapojit jej do rozhodování o léčebném postupu jsou hlavními body, které přispívají k dobré spolupráci. Doporučené dávkování bisfosfonátů v léčbě kostní nádorové choroby uvádí tab. č. 1.

Tab. 1: Obvyklé dávkování bisfosfonátů¹⁰

Bisfosfonát	Intravenózní infúzní podání	Perorální podání
klodronát	900 mg/4 h každé 3–4 týdny (používá se výjimečně)	1024–2400 mg/den (nejčastěji 1600 mg/den)
pamidronát	90 mg/2 h každé 3–4 týdny	p.o. forma není k dispozici
zoledronát	4 mg/15 min každé 3–4 týdny	p.o. forma není k dispozici
ibandronát	6 mg/1h každé 3–4 týdny	50 mg/den

Nežádoucí účinky BF

Bisfosfonáty jsou obecně poměrně dobře snášeny. Přesto se při jejich užívání mohou vyskytnout některé klinicky významné nežádoucí účinky. Patří mezi ně renální toxicita, symptomy reakce akutní fáze, gastrointestinální symptomy a osteonekróza čelisti.

Renální toxicita

U perorálních BF klinicky významná renální toxicita nebyla popsána. Toxicita intravenózních BF závisí na druhu, dávce, rychlosti a frekvenci podání. Snížení dávky a zpomalení rychlosti aplikace snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu.¹¹ U pacientek léčených IBA se významná renální toxicita nevyskytla.¹³ Tabulka č. 2 uvádí doporučenou redukci dávek nebo úpravu rychlosti aplikace BF při zhoršení renálních parametrů.

Tab. 2: Redukce dávky a rychlosti podání BF při renální dysfunkci (13)

Clearance kreatininu (ml/h)	pamidronát	zoledronát	ibandronát
> 90	90 mg/2 h	4 mg/15 min	6 mg/1h
60–90	Prodloužit délku aplikace na 90 mg/4 h	4 mg/15 min	Plná dávka
30–60		3 mg/15 min	Plná dávka
< 30	Podání se nedoporučuje	Podání se nedoporučuje	Redukce dávky na 2 mg/1h

U zoledronátu a pamidronátu se doporučuje kontrola renálních funkcí před zahájením léčby a před každou aplikací.

U ibandronátu je vhodná kontrola renálních funkcí na začátku léčby; průběžné kontroly před jednotlivými aplikacemi nejsou nutné.

Reakce akutní fáze

Souhrnné označení „reakce akutní fáze“ zahrnuje celou řadu symptomů podobných chřipce: subfebrilie až febrilie, leukocytóza, svalová a kostní bolest, pocit únavy a vyčerpání. Tato reakce se vyskytuje pouze po parenterálně podaných dusíkatých BF (PAM, ZOL, IBA), nejčastěji po aplikaci první dávky. Při opakovaném podání se vyskytuje výjimečně. Symptomy většinou odeznívají do 48 hod. a obvykle dobře reagují na nesteroidní antiflogistika. Frekvence tohoto syndromu je kolísavá, pohybuje se v rozmezí 20–30%.¹⁵

Nežádoucí účinky na GIT

Při perorálním podání BF se mohou vyskytnout pocity břišního diskomfortu, flatulence a průjemy, vzácněji ulcerace jícnu, žaludku a tlustého střeva. Absorpce BF je výrazně snížena při současném příjmu tekutin a potravy. Proto je nutné BF užívat nalačno, zapíjet dostatečným množstvím vody (150–250 ml) a stravu přijímat nejdříve za 30–60 minut (v závislosti na volbě preparátu). Z publikovaných studií vyplývá, že klinicky významné GIT nežádoucí účinky (především průjem) se vyskytují v 3–10% při léčbě klodronátem¹⁷ a v < 7% při léčbě ibandronátem¹⁸.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti jako komplikace léčby BF byla poprvé popsána v roce 2003. Incidence kolísá v závislosti na léčené populaci v rozmezí 1–10% (častější u mnohočetného myelomu než u ostatních solidních nádorů), na použitém BF (častější u ZOL než u PAM) a na délce užívání BF.¹⁹ Uvedená čísla je třeba interpretovat uvážlivě vzhledem k velmi rozdílnému počtu pacientů léčených jednotlivými preparáty. Osteonekrózu čelisti je třeba považovat za nežádoucí účinek celé skupiny BF s obsahem dusíku (PAM, ZOL, IBA) a u všech léčených pacientů je třeba dodržovat doporučená profylaktická opatření.²⁰

Tab. 3: Nejčastější nežádoucí účinky BF

Preparát	Způsob podání	Renální toxocita	Reakce akutní fáze	Dyspepsie	Průjem	Osteonekroza čelisti
klodronát 1500 mg	i.v.	+	0	0	0	0
klodronát 800 mg (2x)	p.o.	0	0	+	++	0
klodronát 520 mg (2x)	p.o.	0	0	+	++	0
ibandronát 6mg	i.v.	0	+	0	0	+
ibandronát 50 mg	p.o.	0	0	+	0	0
zoledronát 4 mg	i.v.	++	++	0	0	++
pamidronát 90 mg	i.v.	++	++	0	0	++

Zahájení a trvání léčby

Podání BF by mělo být u výše uvedených typů nádorů zahájeno bezprostředně po zjištění metastatického poškození skeletu na RTG nebo CT. Riziko nových SRE je prakticky trvalé, proto se doporučuje v léčbě pokračovat i při výskytu SRE. Optimální délka léčby není stanovena. Ve většině klinických studií byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálních případech je možné v léčbě pokračovat delší dobu. Rutinní vyšetřování markerů kostního metabolismu se pro hodnocení léčebné odpovědi nedoporučuje.²² Ukončit léčbu je třeba při výrazném zhoršení celkového stavu.

Současně s podáváním BF je doporučováno podávat kalcium (1 g/d) a vitamin D3 (800 IU/ den).

Volba preparátu

- V nejnovějších doporučených postupech je upřednostňováno intravenózní podání dusíkatých BF. Perorální formy by měly být voleny u pacientů, kteří jim sami dávají přednost a pro které je zatěžující pravidelné docházení do nemocnice.
- U pacientek s nádorem prsu jsou data o účinnosti u všech uvedených BF (KLO, PAM, ZOL, IBA). Při volbě preparátu je třeba zohlednit praktické a organizační aspekty péče (délka a frekvence intravenózní aplikace) a preference pacientky (perorální versus intravenózní terapie).
- U pacientů s nádorem prostaty, bronchogenního karcinomu a ostatními solidními tumory je nejvíce dat o účinnosti pro ZOL. Ten by proto měl být považován za lék první volby. Zahájení léčby BF je však třeba zvažovat individuálně. Při rozhodování jsou důležitými faktory celkový stav pacienta, jeho pohyblivost a předpokládaná délka přežití. Léčba BF není rutinně indikována u pacientů ve velmi pokročilých stádiích onemocnění s předpokládanou prognózou přežití v řádu týdnů a také u pacientů převážně upoutaných na lůžko nebo zcela imobilních.
- U pacientů s renální insuficiencí, resp. zhoršováním renálních funkcí při léčbě BF, je třeba dbát na doporučení dávkování uvedené v SPC a zvážit přechod na méně nefrotoxický preparát (především IBA ale také KLO p.o.)

27.2 Denosumab

Denosumab je monoklonální protilátka anti-RANKL (proti ligandu receptoru aktivujícího nukleárního faktoru). Jeho účinnost v prevenci SRE je u pacientů s nádory prostaty a prsu vyšší než u zoledronátu. O ostatních nádorech je účinek danosumabu na prevenci SRE srovnatelný se zoledronátem. Denosumab se podává subkutánně. Standardní dávkování je 120 mg 1x za 4 týdny. Nežádoucí účinky jsou srovnatelné s bisfosfonáty.

Literatura:

1. Rosen, L.S., Gordon, D., Kaminski, M. et al.: Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomised, double blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735-1744.
2. Evropský úhel pohledu představuje doporučení mezinárodního panelu expertů: Aapro, M., Abrahamsson, P.A., Body, J.J. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendation of an international expert panel. *Problematiku užití bisfosfonátů u starších pacientů zpracovává přehledně Gridelli, C. The use of bisphosphonates in elderly cancer patients, The Oncologist* 2007; 12: 62-71.
3. Pavlakis, N., Schmidt, R., Stocker, M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Jul 20; (3), 1-9.
4. Yuen, K.K., Shelley, M., Sze, W.M. et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Oct 18; (4), 4-19.
5. Dearnaley, D.P., Mason, M.D., Parmar, M.K.B et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long term overall survival results from the MRC PRO4 and Pros5 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009;10: 872-876.
6. Saad, F., Gleason, D.M., Murray, R. et al. Long term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-882.
7. Rosen, L.S., Gordon, D., Tchekmedyan, S. et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with NSCLC and other solid tumors: a randomised, phase III, double blind, placebo controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613-2621.
8. Viz op.cit sub 6)
9. Op. cit. sub 2 str.1 obvykle by měla být dána přednost i.v.podání BF“ („i.v.administration is most often preferable“).
10. Volně podle Body, J.J. Bisphosphonates for malignancy related bone disease: current status, future developments, *Support Care Cancer* 2006;14:408-418 a podle SPC jednotlivých preparátů.
11. Diel, I.J., Bergner, M.D., Grotz, K.A. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 2007; 5: 475-482.
12. Chen, L., Nickolas, M., Markowitz, G., et al. Increased risk of renal impairment with zoledronic acid than with pamidronate: retrospective analysis in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 564.
13. Bell, R., Diel, I.J., Body, J.J. et al. Renal safety of ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur J Cancer Suppl* 2004; 2: 132.
14. Volně podle Moos, R. Bisphosphonates treatment recommendations for oncologists, *The Oncologists* 2005; 100 (suppl 1): 19-24 a dále podle SPC jednotlivých preparátů.
15. Op. cit sub 1)
16. Bergstrom, B., Lichinitser, M., Body, J.J. Intravenous and oral Ibandronate safety and tolerability profiles: evidence from comparative phase III trials. *Bone* 2006; 38. Suppl 1.
17. Paterson, A.H, Powls, T. J., McCloskey, E. et al. Double blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from Breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
18. Body, J.J., Diel, I.L. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in Breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo controlled phase III studies. *Br J Cancer*; 90: 1133-1137.
19. Durie, B.M.G., Katz, M., Crowley, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Eng J Med* 2005; 23: 8580-8587.
20. Viz např. op.cit sub 2).
21. Volně podle op.cit sub 10).
22. Viz např. op.cit. sub 2).
23. Stopeck, A.T., Lipton, A., Body, J.J., Steger, G.G., Tonkin, K., De Boer, R.H. et al. (2010a) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28: 5132-5139.
24. Stopeck, A., Martin, M., Ritchie, D., Body, J.J., Paterson, A., Viniegra, M. et al. (2010a) Effect of denosumab versus zoledronic acid treatment in patients with breast cancer and bone metastases: Results from the extended blinded treatment phase. *Cancer Res* 2010: 6-14.
25. Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damiao, R., Brown, J., Karsh, L. et al. (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 377: 813-822.
26. Henry, D.H., Costa, L., Goldwasser, F., Hirsh, V., Hungria, V., Prausova, J. et al. (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29: 1125-1132.

Denosumab – profil léku

Denosumab je plně humánní rekombinantní monoklonální protilátka (IgG2), která inhibuje kostní resorpci cestou blokování ligandu pro Receptor Aktivujícího Nukleárního faktoru KappaB (RANK ligand, RANKL), což je klíčový mediátor funkce, formace a přežívání osteoklastů. Přípravek je v Evropské Unii registrován v indikaci léčby kostní nádorové nemoci u pacientů s nádory prsu a prostaty a pro léčbu osteoporózy u žen po menopauze a k terapii postižení kosti v důsledku protinádorové léčby (CTIBL-cancer treatment induced bone loss) u mužů s karcinomem prostaty, kteří jsou léčeni androgen deprivační terapií. Účinnost v prevenci SRE (skeletal related events) byla prokázána ve 3 mezinárodních studiích (celkem více než 5700 pacientů) u pacientů s metastatickým nádorem prostaty a prsu a dalšími solidními nádory²³⁻²⁶. Subkutánně podávaný

denosumab (120mg po 4 týdnech) prokázal srovnatelnou (noninferiorní) účinnost s intravenózním zoledronátem (4mg po 4 týdnech) při srovnání času do první SRE. Sekundární analýza u pacientů s nádorem prostaty a prsu prokázala ve dvou studiích lepší účinnost (superioritu) denosumabu ve srovnání se zoledronátem v době do nástupu první SRE a dalších SRE v průběhu studie. Třetí studie srovnávala denosumab a zoledronát u ostatních solidních nádorů. Superiorita denosumabu nad zoledronátem u této skupiny pacientů nebyla prokázána. Další indikací denosumabu je osteoporóza a tzv. CTIBL (cancer treatment induced bone loss – postižení kosti v důsledku protinádorové léčby). V léčbě osteoporózy vede podávání denosumabu k redukcí rizika vertebrálních i nevertebrálních fraktur stejně jako fraktur krčku kosti stehenní, což bylo prokázáno ve velké multicentrické studii proti placebo (studie FREEDOM). Stejně tak terapie denosumabem vede k signifikantnímu nárůstu BMD ve srovnání s účinnou látkou (studie DECIDE a STAND). U pacientů s karcinomem prostaty léčených androgen deprivační léčbou vedlo podávání denosumabu k redukcí rizika patologických fraktur. Denosumab je v této indikaci podáván parenterálně, jednou za 6 měsíců v dávce 60 mg subkutánní injekcí, což může vést ke zvýšení adherence k léčbě osteoporózy ve srovnání s ostatními léky. Denosumab je v Evropské Unii (EMA) registrován v indikaci léčby kostní nádorové nemoci u pacientů s nádory prsu a prostaty a pro léčbu osteoporózy u žen po menopauze a k terapii postižení kosti (CTIBL) u mužů s karcinomem prostaty, kteří jsou léčeni androgen deprivační terapií.

V ČR není k 1. 2. 2012 o úhradě denosumabu ze zdravotního pojištění rozhodnuto.

Vybrané klinické studie

Název Autor	Typ studie	Indikace	Schéma studie	N	Četnost SRE	% pac. s ≥ 1 SRE	Čas do vzniku SRE	Multiple- event analýza	Analget. účinek
Kyselina zoledronová u karcinomu prsu <i>Kohno JCO 2005</i>	Random. multicestrická dvojitě slepá, placebem kontrolovaná	Karcinom prsu s meta do kostí	zoledronát 4 mg vs placebo	228	Zol ↓ výskyt SRE v 1. roce o 39% [HR = 0,61; p = 0,027]	Zol ↓ o 20% (29,8% vs 49,6%; p = 0,003)	Zol NA vs 364 dní u plac.; p = 0,007	Zol ↓ SRE o 41%; [HR = 0,59; p = 0,027]	Zol ↓ BPI ve všech měřených obdobích P < 0,05
Srovnání kyseliny zoledronové a pamidronátu <i>Rosen LS, Cancer 2003 (studie 010)</i>	Studie f. III, random. multicestrická, dvojitě slepá	Karcinom prsu, mnohočet. myelom	zoledronát 4 mg vs pamidronát 90 mg	1130	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE o 25% p = 0,084	Zol celkově ↓ o 51% vs pam 47%; (SRE kromě hyperCa p = 0,047)	Celkově podobně Zol 376 dní vs pam 356 dní, p = 0,151 Zol oddálil SRE u pacientek s karcinomem prsu a HR+: 415 dní vs 370 dní; p = 0,047	Zol oproti pam ↓ SRE: Celkem o 16%, p = 0,03 U pacientek s karcinomem prsu o 20%, p = 0,025 U pacientek s karcinomem prsu a HR+ o 30%, p = 0,009	NE
Kyselina zoledronová u metastatického hormon refrakterním ca prostaty <i>Saad F, J Nat Cancer Institute 2004 (studie 039)</i>	Studie f. III, random. multicestrická dvojitě slepá	Karcinom prostaty	zoledronát 4 mg vs placebo	643	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE (0,77/rok vs 1,47/rok; p = 0,005)	Zol ↓ % pacientů se SRE o 49% oproti placebu 38%; p = 0,028	Zol 488 dní vs placebo 321 dní HR = 0,67; p = 0,009	Zol oproti placebu ↓ SRE o 36%; HR = 0,64; p = 0,002	18 měsíců: 0,58 vs 0,95 p = 0,075 21 měsíců: 0,56 vs 1,07 p = 0,014 24 měsíců: 0,58 vs 1,05 p = 0,024
Kyselina zoledronová vs placebo v léčbě kostních metastáz u ca plic a jiných solidních nádorů <i>Rosen LS, JCO 2003 (studie 011)</i>	Studie f. III, random. multicestrická dvojitě slepá	Ca plic (SCLC, NSCLC), ca ledvín, močového měchýře, št. žlázy, kolorekt. jícnu, žaludku, hlava/krk melanom, jiné solid. nádory	zoledronát 4 mg vs placebo	773	Zol ↓ celkový roční výskyt SRE p = 0,017	Zol: 38%, placebo: 47%; p = 0,039 (včetně hyper Ca)	Zol: 230 dní vs placebo 163 dní; p = 0,023	Zol oproti placebu ↓ SRE o 27%; HR = 0,732; p = 0,017	NE
Orální klodronát u metastatického karcinomu prostaty: vliv na celkové přežití. Analýza studie MRC PR05 (1994-1998) <i>Dearnaley et al. Lancet Oncology 2009</i>	Studie f. III Randomizovaná, multicestrická, placebem kontrolovaná	Metastatický karcinom prostaty	Klodronát 2080 mg/den p.o. max. 3 roky Souběžně s hormonální léčbou	311	5-leté přežití OS: Klodronát: 30% Placebo: 21% (HR=0,77, p=0,032)				