

JAKÁ JE OPTIMÁLNÍ DÁVKA KLODRONATU PRO PACIENTY S MALIGNÍ OSTEOLÝZOU?

ADAM Z., VORLÍČEK J.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

V poslední době se v lékárnách objevila nová forma klodronatu, Lodronat tablety 520 mg, která doplnila dřívější nabídku Lodronat 400 mg a Bonefos 400 a 800 mg.

Firma Schering doporučuje podávat pacientům s maligní osteolýzou perorálně denně 1600 mg Bonefosu, to znamená 4 kapsle po 400 mg nebo 2 kapsle po 800 mg.

Firma Roche doporučovala dříve stejnou perorální denní dávku klodronatu, 1600 mg, ve formě preparátu Lodronat 400 mg. V poslední době se objevuje doporučení nahradit tuto dávku preparátem Lodronat tablety 520 mg v perorální denní dávce 1040 mg. Snížení dávky je zdůvodňováno bioekvivaleční studií, kterou zorganizovala dnes již zaniklá firma Boehringer Mannheim. Studie byla provedena na 36 dobrovolnících a překvapivé je, že nebyla zveřejněna v odborné literatuře registrované v databázi vědeckých publikací MEDLINE.

Vzhledem k tomu, že tato změna v doporučené dávce vedla k diskuzím mezi lékaři, hledali jsme odpověď na otázku, jak dalece je doporučení „podávat pacientům s maligní osteolýzou denně 1040 mg Lodronatu“ podloženo publikovanými klinickými a farmakokinetickými studiemi.

Pro získání informací jsme použili jsme standardní postup - vyhledávání vědeckých informací v databázích odborných publikací PubMed – MEDLINE a zjištěné údaje jsme konfrontovali se závěry metaanalýz. Za nejobsáhlejší metaanalýzu považujeme práci J. R. Rosse, a kol., 2004 o 139 stranách. Naším cílem bylo formulovat doporučení dle pravidel *evidence based medicine*, které shrnuje tabulka 1.

Zásadní informace o dostupných preparátech dle programu AISLP

Bonefos potahované tablety po 800 mg obsahují dinatrii clodronas tetrahydricus 1000 mg, což odpovídá dinatrii clodronas anhydricus 800 mg v jedné potahované tabletě.

Lodronat potahované tablety po 520 mg obsahují dinatrii clodronas tetrahydricus 649,7 mg, což odpovídá dinatrii clodronas anhydricus 520 mg.

1. Dávky klodronatu používané v randomizovaných klinických studiích

Jako první jsme hledali odpověď na otázku: „jaké dávky klodronatu byly použity v rámci randomizovaných klinických studií u lidí od roku 1988 do roku 2004?“. V databázi PubMed a MEDLINE jsme našli celkem 89 publikací při zadání hesla *clodronate* a omezení na randomizované klinické studie prováděné na lidech, časové rozpětí a anglický jazyk a celkem 93 publikací bez omezení na anglický jazyk.

Mezi nalezenými 93 publikacemi jsou studie popisující účinek klodronatu jak u pacientů s hyperkalcemií maligního původu, tak u pacientů s maligní osteolýzou, ale i u pacientů s postmenopauzální či iatrogeně vyvolanou osteoporózou.

V uvedených databázích jsem našel více randomizovaných prospektivních studií, dokumentujících závislost účinku na výši podané dávky. Uvedeme pouze některé z nich:

Herrala (1998) hodnotil změny kostní denzity při denní dávce 800, 1600 a 2400 mg. U pacientů dostávajících 800 mg nedošlo k signifikantnímu nárůstu kostní denzity oproti pacientům s placebem. U pacientů dostávajících 1600 mg denně vz-

stoupila kostní denzita průměrně o 2,6 % za rok a u pacientů dostávajících 2400 mg o 3,0 % za rok (*Herrala, 1998*).

O'Rourke (1995) vyhodnocoval účinek klodronatu dle míry poklesu kalcieurie. Testoval placebo, 400 mg, 1600 mg a 3200 mg. Dávka 1600 mg již způsobila signifikantní pokles kalcieurie oproti skupině dostávající placebo ($p = 0,0002$). Pokles kalcieurie byl ve skupině dostávající 3200 mg ještě významnější $p = 0,0001$, ale další pokles kalcieurie u pacientů léčených 3200 mg oproti pacientům dostávajícím 1600 mg již nedosáhl statistické významnosti. Autoři této studie uzavírají, že klodronat v dávce 1600 až 3200 mg inhibuje maligní osteolýzu a doporučují dávku 1600 mg pro dlouhodobé podávání u pacientů s maligní osteolýzou.

Pod heslem *clodronate and randomized clinical trial* jsme ale nenalezli žádnou randomizovanou studii používající pro maligní osteolýzu klodronat v denní perorální dávce 1040 mg.

Tablety obsahující 520 mg (preparát s názvem Loron 520 dodávaný na trh firmou Boehringer Mannheim, která později přešla pod firmu Roche) byly použity v rámci velké britské studie (MRC PR05 trial, 311 mužů. Pacienti s metastatickým karcinomem prostaty byly randomizováni do větve užívající 2080 mg klodronatu (4 tablety Loronu a 520) a do větve s placebem. Tato studie prokázala snížení intenzity symptomů nemoci, mezi celkovým přežitím obou skupin nebylo statisticky významného rozdílu. V druhé britské studii (MRC PR04 byla testována role tohoto léku u pacientů s lokálně pokročilou chorobou, vyhodnocení studie se očekává v roce 2004 (*Deamaley, D.P., 2003*).

V dalším odstavci uvádíme dávky, používané dominantně pro maligní osteolýzu, pro ilustraci však informujeme o dávkách klodronatu použitých v jiných indikacích:

Tabulka 1: Úroveň důkazu a stupně doporučení používané ve směrnících (guidelines) a principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine).

Úroveň důkazu a její definice	
Ia	Důkaz je získán z metaanalýzy randomizovaných studií.
Ib	Důkaz je získán z výsledku alespoň jedné randomizované studie.
IIa	Důkaz je získán alespoň z jedné dobře formulované ale nerandomizované klinické studie, včetně studií II. fáze a takzvaných „case control study“.
IIb	Důkaz je získán alespoň z jedné, dobře formulované experimentální studie, ale i studií založených na pouhém pozorování.
III	Důkaz je získán z dobře formulované, neexperimentální popisné studie. Do této kategorie jsou zahrnuty také důkazy získané z metaanalýz a z jednotlivých randomizovaných studií, které však byly zveřejněny pouze formou abstraktu a nikoliv jako publikace „in extenso“.
IV	Důkazy založené na mínění skupiny expertů a/nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit.
Stupně doporučení a jejich definice	
A	Doporučení založeno alespoň na jedné randomizované klinické studii, tedy založené na důkazu typu Ia nebo Ib.
B	Doporučení je založeno na dobře vedené studii, která však nemá charakter randomizované studie zkoumající předmět doporučení. Doporučení je tedy založeno na důkazu typu IIa, IIb, III.
C	Doporučení založené na mínění kolektivu expertů, tedy na základně důkazu typu IV.

1.1 Hyperkalcémie způsobená maligní osteolýzou

Klodronat 300 mg i.v. inf. 7 dní po sobě (Atula, 2003), alternativně 900 mg či lépe 1500 mg v jednorázové dlouhodobé infuzi (Atula, 2003, Purohit, 1995).

1.2 Osteolytická ložiska maligního původu

V následujících studiích byl podáván perorálně klodronat v denní dávce 1600 mg, což byla a je standardně doporučovaná dávka oběma producenty klodronatu (Atula, 2003, Powles, 2002, Jagdev, 2001, Tubiana-Hulin, 2001, McCloskey, 2001, 1998, Saarto, 2001, Kristensen, 1999, Diel, 1998, Piga, 1998, Powles, 1998, Kanis, 1996, Rizzoli, 1996, Robertson, 1995, Pateron, 1993, Lahtinen, 1992, Delmas, 1991). Z počtu citací je zřejmé, že tato dávka byla použita v převážné většině prospektivních randomizovaných studií. Pouze výjimečně bylo v některých studiích použito jiné dávkování. To zde v přehledu uvedeme.

- 2080 mg p.o. 3 roky (Deamaley, 2003) 311 pacientů s karcinomem prostaty, přínos klodronatu byl tím větší, čím dříve po zjištění diagnózy byla tato léčba zahájena.
- 3200 mg p.o. první měsíc a dále 1600 mg p.o. denně (D'Amelio, 2003, Elomaa, 1992) Eloma uvádí, že 3200 mg mělo větší analgetický vliv než 1600 mg.
- 1500 mg i.v. infuze každé tři týdny (Ernst, 2003, Haderslev, 2002).
- 1800 mg i.v./měsíc snížilo úbytek kostního minerálu (Peest, 1996, Tomiska, 2001)
- Další studie srovnávala klodronat u pacientů s maligní osteolýzou v dávce 800 a 1600 mg denně se závěrem: dávka 1600 mg denně signifikantně intenzivněji snižuje kalciiuriu než dávka 800 mg denně (Arikan, 1999).
- Trvalá denní dávka 3200 mg klodronatu byla doporučena pouze v jedné studii (Strang, 1997).
- Zahajovací dávku 300 mg i.v. 10 dní po sobě a následně 1600 mg p.o. denně použil Ernst (1997).
- 2400 mg denně bylo použito ve finské studii (350 pacientů) Laakso, 1994, Lahtinen, 1992).

1.3 Postmenopauzální osteoporóza a osteoporóza jiné etiologie

Byla testována dávka 400 a 800 mg denně, 800 mg/den bylo v této indikaci dostačující (Korman, 2002, Valimäki, 2002, McCloskey, 2001). Osteoporóza indukovaná thalasémií: 100 mg i.m. 1x za 10 dní (Morabito, 2002). V kombinaci s relaxií fenem se osvědčilo i podávání klodronatu 100 mg i.m. v 10denních intervalech (D'Amelio, 2003) nebo 14 denních intervalech (Rossini, 1999). Klodronat podávaný nitrožilně v dávce 300 mg i.v. 1x týdně měl nepatrně větší účinek než 100 mg klodronatu podávaného 1x týdně i.m. (Celi, 2003). Muskulární aplikace klodronatu je však bolestivá, takže 50 % léčených posléze tuto formu aplikace odmítlo (Rossini, 1999).

1.4 Iatrogenně způsobená osteoporóza

1600 mg klodronatu p.o. u pacientů po transplantaci srdce zvýšilo lumbální denzitu (Ippoliti, G. 2003) a stejná dávka se osvědčila u premenopauzálních žen po ovariálním selhání způsobeném předchozí chemoterapií (Vehmanen, 2001). Klodronat v dávce 800 mg denně dostatečně zabraňuje úbytku kostní hmoty a vzniku osteoporózy, která je běžná po transplantaci ledvin (Grotz 1998). Stejná dávka (800 mg) byla doporučena pro kortikoidy indukovanou osteoporózu (Herala 1998). Osteoporózu indukovanou inhalačními glukokortikoidy mírnil klodronat v dávce 100 mg i.m. ve 14 denních intervalech (Muratore, 2000).

2. Přehled publikovaných farmakokinetických studií klodronatu

Abychom zjistili další dostupné informace v odborné literatuře, vztahující se k farmakokinetice a biologické dostupnosti klodronatu, vyhledali jsem v databázi PubMed – MEDLINE všechny publikované informace pod hesly: *bioavailability* and

clodronate a ověřili je vyhledáním publikací pod heslem *clodronate and pharmacokinetics* s omezením na *clinical trial*. Pod uvedenými průniky množin se nám zobrazilo pouze 8 publikací:

1. Publikace (Villikka 2002)- popisuje testování biologické dostupnosti dvou dávek klodronatu ve formě Bonefosu.
2. Publikace (Tomiska, 2001)- popisuje účinek dlouhodobé nitrožilní léčby klodronatem i.v. v dávce 900 mg i.v. inf 1 za 14 dní,
3. Publikace (Laitinen, 2000) - popisuje vliv stravy na vstřebatelnost klodronatu
4. Publikace (Gastren-Kortekagas, 1997)- popisuje variabilní gastrointestinální resorpci
5. Publikace (Lapham, 1996) popisuje biologickou dostupnost dvou forem klodronatu: Bonefosu v jednorázové dávce 1600 mg a Loronu v jednorázové dávce 1040 mg
6. Publikace (Kylmala, 1996) analyzující farmakokinetiku současného podání estramustin fosfátu a klodronatu u pacientů s karcinomem prostaty
7. Publikace (Aranko, 1995) popisuje účinek klodronatu na osteolýzu a hyperkalcemii
8. Publikace (Ylitalo, 1999) popisuje farmakokinetiku klodronatu po prvním a opakovaném podání

2.1 Farmakokinetické srovnání biologické dostupnosti 1600 mg Bonefosu a 1040 preparátu Loron firmy Boehringer Mannheim publikované anglickými autory (Lapham, 1996)

Z publikací nalezených v databázi PubMed-MEDLINE se srovnáním biologických dostupností dvou preparátů klodronatu zabývá pouze práce Lapham a kol. (1996). Tato práce vznikla poté, co nyní již zaniklá firma Boehringer Mannheim Livingstone zveřejnila doporučenou dávku své nové formy klodronatu v dávce 1040-2080, zatímco dřívější forma klodronatu byla doporučována v dávce 1600-2400 mg. Doporučená denní dávka preparátu Loronu se odvíjela v té době od nezveřejněné firemní bioekvivalenční studie a nebyla podpořena žádnou klinickou studií. Lapham a jeho kolektiv se domníval, že takto může docházet k podávání nedostatečně účinné dávky pacientům. Lapham udává, že firma Boehringer Mannheim nevysvětlila, jakým způsobem dosáhla nárůstu biologické dostupnosti o 35 %.

Proto Lapham a kol. zorganizovali klinickou studii dle zásad *European Union Standards* (*Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*, 1992), srovnávající biologickou dostupnost jednoho podání preparátu Bonefosu v dávce 1600 mg a jednoho podání preparátu Loron v dávce 1040 mg. Studie měla formu *two-way, cross-over*. Provedena byla na 88 dobrovolnících (47 mužů, 41 žen) v Anglii v institutu *Leicester Clinical Research Center*, v městě Leicester.

Dobrovolníci dostali ráno po přibližně 8 hodinovém lačnění 1600 mg klodronatu ve formě preparátu Bonefos kapsle nebo 1040 mg klodronatu ve formě Loron tablety. Tyto léky zapili 150 ml vody. Každý dobrovolník dostal po týdnu také druhý preparát ve stejném režimu. Vzorky krve byly odebírány před podáním léku a následně po podání v 15., 30., 45. minutě a dále v 1., 1,5., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 24. a 48. hodině.

Stanovení klodronatu v séru bylo provedeno metodou plynové chromatografie se hmotnostní spektrofotometrickou detekcí. Tato metoda měla koeficient variací 5,3-12,0 %.

Ze zjištěných hodnot byly sestrojeny křivky plazmatické koncentrace v závislosti na čase podání. Lapham uvádí, že vstřebané množství klodronatu ze dvou tablet Loron po 520 (celková dávka 1040 mg) odpovídalo 52 % vstřebaného klodronatu ze 4 tablet Bonefos a 400 mg.

Autoři této studie uvádějí, že podání takzvané „terapeutické“ dávky Loronu 1040 mg dosahuje podstatně nižší AUC a podstatně nižší maximální plazmatické hladiny klodronatu než je dosaženo při podání Bonefosu v dávce 1600 mg p.o. Z této studie vyplynulo, že denní dávka Loronu by musela být 2080 mg aby se vyrovnala Bonefosu v dávce 1600 mg. Výsledky této studie uvádíme v tabulce 2.

Tabulka 2: Srovnání průměrných farmakokinetických parametrů podání jedné dávky Bonefosu (1600 mg) a preparátu Loron (1040 mg) (Lapham, 1996).

Farmakokinetické vlastnosti	Bonefos tablety		Loron tablety		Mean ratio	
	průměr	standardní odchylka	průměr	standardní odchylka	(Loron : Bonefos) 90 % CI	
C max (ng/ml)	2432	2191	1297	973	55,7	47,1 – 65,9
T max (h)	0,75	0,87	0,55	0,41	76,4	67,9 – 85,9
AUC (0-48 ng.h/ml)	8833	6375	4370	2625	52,2	45,8 – 59,6
T 1/2 h	6,3	3,5	4,7	4,0	81,3	71,0 – 93,0
AUC (0 -)	9478	7247	4552	2514	52,3	42,3 – 64,5
Ze srovnání ploch pod křivkou plazmatické hladiny v čase (<i>area under curve</i> – <i>AUC</i>) vyplynulo konstatování, že biologicky dostupné množství klodronatu po podání 1040 mg Loronu se rovna 52 % biologicky dostupného klodronatu z podání 1600 mg Bonefosu, neboli že dávce 1600 mg Bonefosu je ekvivalentní 2080 mg Loronu.						

2.2 Další farmakokinetické studie

Studie testující biologickou dostupnost Bonefosu v dávce 800 a 1600 mg

Tato bioekvivaleční studie vyhodnocovala biologickou dostupnost dvou rozdílných dávek stejného preparátu Bonefos. Popsala téměř identické hodnoty vstřebaného množství, 1,9 % při podání 800 mg a 2,1 % při podání 1600 mg, mezi uvedenými hodnotami nebylo statistického rozdílu (Villikka, 2002).

Studie testující závislost biologické dostupnosti Bonefosu v závislosti na intervalu mezi spolknutím kapslí Bonefosu a podáním jídla.

Resorpce klodronatu při perorálním podání je velmi nízká, pohybuje se od 1 % do 5 % při podání nalačno. Proto se doporučuje podávat klodronat nalačno. U zdravých dobrovolníků bylo sledováno vstřebávání klodronatu podaného a) 2 hodiny před snídaní, b) 1 hodinu před snídaní, c) 30 minut před snídaní, d) při snídaní a e) 2 hodiny po snídaní. Pokud se množství vstřebané při podání 2 hodiny před snídaní označilo jako 100 %, pak při podání

- 1 hodinu před snídaní se vstřebalo 91 %, mezi obě hodnotami nebylo statisticky významného rozdílu,
- 30 minut před snídaní se vstřebalo 69 %,
- současně se snídaní se vstřebalo jen 10 %,
- 2 hodiny po snídaní činilo vstřebávání jen 34 %.

Proto se doporučuje podávat Bonefos v časovém intervalu 1-2 hodin před snídaní (Laitinen, 2000).

2.3 Redukce dávek klodronatu při selhávání ledvin

Výše uvedené dávkování platí při normálních hodnotách kreatininu. Metabolismus klodronatu při renální insuficienci byl analyzován finskou skupinou a bylo vysloveno následující doporučení: redukovat dávku klodronatu, neboť jinak se zvyšuje jeho koncentrace v séru, a tím se zvyšuje možnost vzniku nežádoucích účinků. Autoři finské farmakologické studie doporučují při clearance kreatininu 50 - 80 ml/min podávat 75 - 100 % doporučené dávky, při 12 - 50 ml/min podávat 50 - 75 % normální dávky a při clearance pod 12 ml/min jen 50 % normální dávky. Při renální insuficienci je vhodná značně pomalá rychlost i.v. aplikace, neboť akutní nežádoucí účinky závisí na vyšší okamžité koncentraci v séru (tvorba komplexů) a ne na celkovém množství adsorbovaném na hydroxyapatit. Pokud je pacient dialyzován, je nutno vzít v úvahu že klodronat přechází do dialyzátu při hemodialýze. Při peritoneální dialýze však do dialyzátu nepřechází (Saha, 1994).

Závěr z uvedených informací pro praxi

Po prostudování informací z literatury obsažené v databázi MEDLINE a dále po prostudování nejnovější metanalýzy bisfosfonátových studií (Ross, 2004,) konstatujeme:

- Nenalezli jsme v uvedené databázi publikované informace potvrzující ekvivalenci dávky 1040 mg obsažené ve 2 tabletách klodronatu po 520 mg s dávkou Bonefosu 1600 mg.
- Nenalezli ani jednu prospektivní kontrolovanou randomizovanou klinickou studii, která by u pacientů s maligní osteolýzou dokumentovala účinnost tablet obsahujících klodronat v denní dávce 1040 mg, nebo která by na formou prospektivní randomizované studie srovnávala účinnost této nízké dávky s dosavadní lékovou formou v dávce 1600 mg.
- Nalezli jsme pouze randomizovanou studii prokazující účinnost tohoto přípravku klodronatu v dávce 2080 mg.

To znamená, že jsme nenalezli důkazy účinnosti I-III stupně pro podávání klodronatu v dávce 1040 mg. Proto nemůže být dle principů *evidence based medicine* (viz tabulka č. 1) vysloveno doporučení denní dávky 1040 mg klodronatu ani síly A ani B (viz tabulka 1). Denní dávka klodronatu používaná pro maligní osteolýzu by neměla být při normální funkci ledvin nikdy nižší než 1600 mg/den ať se použije kterýkoliv preparát. Při dobré toleranci lze použít i dávky vyšší, neboť byla prokázána závislost míry inhibice osteolýzy na podané dávce. Pouze jedna studie popisuje příznivý účinek klodronatu v dávce 2080 mg, takže dle principů *evidence based medicine* lze pro podávání 2080 mg klodronatu denně vyslovit doporučení síly A, podpořené důkazem síly Ib.

Závěrem bychom chtěli ještě připomenout, že na rozdíl od účinku biochemického lze klinický přínos podávání bisfosfonátů vyhodnocovat až po dostatečně dlouhé době. Ross a kol. v rámci metaanalýzy vyhodnocovali pouze studie, u nichž podávání bisfosfonátů trvalo déle než 6 měsíců. Jejich metaanalýza prokázala, že bisfosfonáty signifikantně snižují *odds ratio* pro vertebrální i nevertebrální fraktury, nutnost analgetické radioterapie a četnost hyperkalcemií. Snižování četnosti ortopedických zákroků se ale projevilo pouze u pacientů, kteří dostávali bisfosfonáty déle než jeden rok (Ross, 2003 a 2004).

Bisfosfonáty je tedy nutno podávat ihned po zjištění maligního osteolytického procesu, vždy v dostatečné dávce ověřené klinickými studiemi a vždy s vědomím, že skutečný přínos těchto léků se projeví u pacientů až po mnoha měsících jejich podávání.

Literatura

1. Aranko, K., Hanhijarvi, H., Humpresys, M. et al.: Beneficial effects of oral clodronate in the management of osteolysis and hypercalcaemia. Bone, 16, 1995, s. 275-278.
2. Arican, A., Ieli, F., Akbulut, H. et al.: The effect of two different doses of

oral clodronate on pain in patients with bone metastases. Med. Oncol., 16, 1999, 204-210.
3. Atula, S. T. Tahtela, R. K., Nevalainen, J. I. Clodronate as a single dose intravenous infusion effectively provides correction of malignant hypercalcaemia. Acta Oncol., 42, 2003, 735-740.

4. Atula, S. T., Tahtela, R. K., Nevalainen, J. I., et al.: Clodronate as a single dose intravenous infusion effectively provides short-term correction of malignant hypercalcaemia. *Acta Oncol.*, 7, 2003, 735-740.
5. Atula, S., Powles, T., Paterson, A. et al.: Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer Patients. *Drug Saf.* 27, 2003, 661-671.
6. Castren-Kortekangas, P., Lyytyniemi, E., Liukko-Sipi, S., et al.: Pooling of clodronate urinary excretion data: a new pharmacokinetic method of study drugs with highly variable gastrointestinal absorption. *J. Bone Miner. Res.*, 12, 1997, 66-71.
7. Celi, M., Balducci, S., Schiappoli, A. et al.: The use of parenteral clodronate in elderly women with postmenopausal osteoporosis: compliance, effect on bone mineral density and bone turnover. *Ann. Ital. Int.*, 18, 2003, 89-98.
8. D'Amelio, P., Muratore, M., Tinelli, F., et al.: Effect of reloxifene and clodronate on bone density in postmenopausal osteoporotic woman. *Int. J. Tissue React.*, 25, 2003, 73-78.
9. Dearnaley, D. P., Sydes, M. R., Mason, M. D., et al.: A double blind placebo-controlled randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer. *J. Natl. J. Cancer Inst.*, 95, 2003, s. 1300-1311.
10. Delmas, P. D.: The use of clodronate in multiple myeloma. *Bone*, 12, 1991, s.31-34.
11. Diel, I. J., Solomayer, E. F., Costa, S. D. et al.: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N. Engl. J. Med.*, 339, 1998, s. 357-363.
12. Diel, I. J.: Bisphosphonate in the adjuvant therapy of breast cancer, *Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch.*, 38, 1998, 64-71.
13. Elomaa, I., Kymälä, T., Tammela, T. et al.: Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int. Urol. Nephrol.*, 24, 1992, 159-166.
14. Elomaa, I., Kymälä, T., Tammela, T. et al.: Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int. Urol. Nephrol.*, 24, 1992, 159-166.
15. Ernst, D. S., Brasher, P., Hagen, N. et al.: A randomized controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J. Pain Symptom Manage.*, 13, 1997, 319-326.
16. Ernst, D. S., Tannock, I. F., Winquist, E. W., et al.: Randomized, double blind controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J. Clin. Oncol.*, 21, 2003, s. 3335-3342.
17. Grotz, W. H., Rump, L.D., Niessen, A et al.: Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation*, 66, 1998 1004-1008.
18. Haderslev, K.V., Thjellesen, I., Sorensen, H. A. et al.: Effect of cyclical intravenous clodronate therapy on bone mineral density and markers of bone turnover in patients receiving home parenteral nutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 76, 2002, 482-488.
19. Herrala, J., Poulijoki, H., Liippo, K. et al.: Clodronate is effective in preventing corticosteroid-induced bone loss in a astmatic patients. *Bone*, 22, 1998, 577-582.
20. Ippoliti, G., Pellegrini, C., Campana, C. et al.: Clodronate treatment of established bone loss in cardiac recipients. A randomised study. *Transplantation*, 75, 2003, 330-334.
21. Jagdev, S.P., Purohit, P., Heatley, S. et al.: Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann. Oncol.*, 12, 2001, 1433 - 1438.
22. Kanis, J. A., Powles, T., Paterson, A. H. et al.: Clodronate decrease the frequency of skeletal metastases in woman with breast cancer, *Bone*, 19, 1996, 663- 667.
23. Korman, K. Makinen, M., Salmi, J. et al.: Prevention of bone loss by clodronate in early postmenopausal women vertebral osteopenia: a dose finding study. *Osteoporos. Int.*, 13, 2002, 937-947.
24. Kristensen, B., Ejlersten, B. Groenvold, M. et al.: Oral clodronate in breast cancer with bone metastases: a randomised study: *J. Intern. Med.*, 246, 1999, 67-74.
25. Kymälä, T., Castren-Kortekangas, P., Scapanen, J. et al.: Effects of concomitant administration of clodronate and estramustine phosphat on their bioavailability in patients with metastasized prostate cancer. *Pharmacol. Toxicol.*, 79, 1996 s. 157-160.
26. Kymälä, T., Taube, T., Tammela, T. L. et al.: Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain. A double placebo controlled study in patients with prostate cancer. *Brit. J. Cancer.*, 76, 1997, 939-342.
27. Laakso, M., Lahtinen, R., Virkkunen, P. et al.: Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finisch Leukaemia Group. Brit. J. Haematol.*, 87, 1994, s. 725-729.
28. Lahtinen, R., Laakso, M., Palva, I., et al.: Randomised, placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish leukemia Group. Lancer*, 1992, 340, s. 1049-1052.
29. Laitinen, K., Patronen, A., Harju, P. et al.: Timing of food intake has a marked effects on the bioavailability of clodronate. *Bone*, 27, 2000, s. 293-296.
30. Lapham, G., Aranko, K., Hanhijarvi, H., et al.: Bioavailability of two clodronate formulation. *Brit. J. Hosp. Med.*, 56, 1996, s. 231-133.
31. Mardiak, J., Bohunicky, L., Chovanec, J. et al.: Adjuvant clodronate therapy in patients with locally advanced breast cancer. Long term results of double blind randomized Trial. *Neoplasma*, 47, 2000, 177- 180.
32. McCloskey, E. Selby, DeTakats, D. et al.: Effect of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a one-year interim analysis. *Bone*, 28, 2001., 310-315.
33. McCloskey, E. V., Dunn, J. A.; Kanis, J. A: et al.: Long-term of a prospective, double-blind placebo-controlled randomised trial of clodronate in multiple myeloma., *Brit. J. Haematol.*, 113, 2001, 1035-1043.
34. McCloskey, E. V., MacLennan, I.C. Drayson, M. T. et al.: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *MRC Working Party on Leukemia in Adults. Brit. J. Haematol.*, 100, 1998, s. 317-325.
35. Morabito, N., Lasco, A., Gaudio, A. et al.: Bisphosphonate in the treatment of thalasemia-induced osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 13, 2002, 644-649.
36. Muratore, M., Santacesaria, G., Quatra, E. et al.: Prevention with clodronate of osteoporosis secondary to inhaled corticosteroids treatment in patients with chronic astmatic bronchitis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 20, 2003, 61-63.
37. O'Rourke, N. M., McCloskey, E., Houghton, F. et al.: Double-blind, placebo-controlled, dose response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *J. Clin. Oncol.*, 13, 1995, 29-34.
38. O'Rourke, N., McCloskey, E. V., Neugebauer, G. et al.: Renal and nonrenal clearance of clodronate in patients with malignancy and renal impairment. *Drug Invest.* 7, 1994, 1, 26-33.
39. Paterson, A. H., Powles, T. J., Kanis, J. A: et al.: Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 11, 1993, s. 59-65.
40. Peest, D., Deicher, H., Fett, W. et al.: Pyridinium cross-links in multiple myeloma: correlation with clinical parameters and use for monitoring of intravenous clodronate therapy A pilot study of the German Myeloma Treatment Group (*Eur. J. Cancer*, 32, 1996, 2053-2057.
41. Piga, A., Bracci, R., Ferretti, B. et al.: *J. Exp. Clin. Cancer Res.*: 17, 1998, 213-217.
42. Powles, T., Peterson, S., Kanis, J. A: et al.: Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 20, 2002, S. 19-24.
43. Powles, T. J., McCloskey, E., Paterson, A. H. et al.: Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women in operable primary breast cancer. *N. Natl. Cancer. Inst.*, 90, 1998, s. 704-708.
44. Purohit, O. P., Randstone, C. R., Anthony, C. et al.: A randomised double blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Brit. J. Cancer.*, 72, 1995, s. 1289-1293.
45. Ralston, S. H., Gallacher, S. J., Patel, U., et al.: Comparison of three intravenous bisphosphonate in cancer associated hypercalcaemia. *Lancet*, 18, 1989, 1180-1182.
46. Rizzoli, R., Forni, M., Sxhaad, M. A: et al.: Effects of oral clodronate on bone mineral density in patients with relapsing breast cancer. *Bone*, 18, 1996, s. 531-537.
47. Robertson, A. G., Reed, N. S.; Ralston, S. H.: Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind placebo controlled study. *J. Clin. Oncol.*, 13, 1995, 2427-2430.
48. Ross, J. R., Saunders, Y., Edmonds, P. M. et al.: A symptomatic review of the role of bisphosphonate in metastatic disease. *Health Technology Assessment*, 8, 2004, 4, s. 1-139.
49. Ross, J. R., Sounder, Y., Edmonds, P. M. et al.: Systematic review of role of bisphosphonate on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Brit. Med.*, J. 14, 327, 469-479.
50. Rossini, M., Braga, V., Gatti, D. et al.: Intramuscular clodronate therapy in postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 24, 1999, 125-129.
51. Saarto, T., Blomquist, (Dearnaley, 2003) C., Virkkunen, P. et al.: Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node positive breast cancer patients: 5-year result of a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.*, 19, 2001, 10-17.
52. Saha, H., Castren-Kortekangas, P., Ojanen, S. et al.: Pharmacokinetics of clodronate in renal failure. *J. Bone Mineral Research*, 9, 1994, 12, 1953-1958.
53. Strang, P., Nilsson, S., Brandstedt, S., et al.: The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res.*, 17, 1997, 4717-1721.
54. Tomiska, M., Adam, Z., Prokeš, B. et al.: Bone mineral density in multiple myeloma after intravenous clodronate therapy. *Acta Med. Austriaca*, 28, 2001, s. 38-42.
55. Tubiana-Hulin, M., Beuzeboc, P., Mauriac, L. et al.: Double-blind controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull. Cancer.*, 88, 2001., 701- 707.
56. Valimäki, M. J., Laitinen, K., Patronen, A. et al.: Prevention of bone loss by clodronate in early postmenopausal women with vertebral osteopenia: a dose finding study. *Osteoporosis Int.*, 13, 2002, 937-947.
57. Varenna, M., Zucchi, F., Ghiringhelli, D. et al.: Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy. A randomized double blind placebo controlled study. *J. Rheumatol.*, 27, 2000, 1477-1483.
58. Vehmanen, L., Saarto, T., Elomaa, I., et al.: Long-term impact of chemotherapy induced ovarian failure on bone mineral density in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur. J. Cancer*, 37, 2001, 2373-2378.
59. Villikka, P., Perttunen, K., Rosnell, J. et al.: The absolute bioavailability of clodronate from two different oral doses. *Bone*, 31, 2002, s. 418 - 421.
60. Vinholes, J., Guo, C. Y., Purohit, O. P. et al.: Evaluation of bone resorption markers in a randomised comparison of pamidronate or clodronate for hypercalcaemia of malignancy. *J. Clin. Oncol.*, 15, 1997, 131-138.
61. Yalitalo, P., Holli, K., Monkkonen, J. et al.: Comparison of pharmacokinetics of clodronate after single and repeated administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 37, 1999, 294-300.