VÝBĚR BISFOSFONÁTU K LÉČBĚ KOSTNÍHO POSTIŽENÍ U PACIENTŮ S PROKÁZANOU MALIGNITOU

THE RIGHT CHOICE OF BISPHOSPHONATES FOR TREATMENT OF CANCER PATIENTS WITH METASTATIC BONE DISEASE

POUR L., HÁJEK R., ADAM Z.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO,

Souhrn: Bisfosfonáty jsou poměrně širokou skupinou léků, již od roku 1980 užívané pro léčbu onemocnění spojených s resorpcí kosti. Chemicky se jedná o analoga pyrofosfátů, kde je centrální atom kyslíku nahrazen uhlíkem, vzniká tedy charakteristická vazba P-C-P. Tato vazba je velmi odolná působení hydrolitických enzymů a tedy velice stabilní, zároveň centrální atom uhlíku dovoluje vazbu postranních řetězců a tím získání důležitých biologických vlastností. Bisfosfonáty existují v perorální i parenterální formě. Jejich užívání dnes patří mezi standardní léčebné postupy u metastáz nádorů do kostí včetně mnohočetného myelomu, Pagetovy choroby a osteoporózy. Jejich významnou indikací je rovněž maligní hyperkalcémie. V následujícím textu se pokusíme popsat a porovnat jednotlivé bisfosfonáty a pomoci tak s výběrem bisfosfonátu pro onkologickou indikaci.

Klíčová slova: bisfosfonáty, metastatické kostní postižení, hyperkalcémie

Summary: Bisphosphonates have been used for treatment of bone resorption related diseases since the year 1980. These substances are analogues of pyrophosphates with the characteristic chemical P-C-P bond. This chemical bond is very stable and it allows bonding of another molecules, thus acquiring important biological qualities. Bisphosphonates are available in parenteral and oral pharmaceutical forms. Using of bisphosphonates is a standard treatment in cancer with bone metastases, multiple myeloma, Paget's disease and osteoporosis. They are used in treatment of malignant hypercalcemia as well. In this review we attempt to compare various bisphosphonate forms to facilitate selection of bisphosphonates for oncological patients.

Key words: bisphosphonates, metastatic bone disease, hypercalcemia

Úvod

Bisfosfonáty jsou poměrně širokou skupinou léků, již od roku 1980 užívané pro léčbu onemocnění spojených s resorpcí kosti. Chemicky se jedná o analoga pyrofosfátů, kde je centrální atom kyslíku nahrazen uhlíkem, vzniká tedy charakteristická vazba P-C-P. Tato vazba je velmi odolná působení hydrolityckých enzymů a tedy velice stabilní, zároveň centrální atom uhlíku dovoluje vazbu postranních řetězců a tím získání důležitých biologických vlastností. Bisfosfonáty existují v perorální i parenterální formě. Jejich užívání dnes patří mezi standardní léčebné postupy u metastáz nádorů do kostí včetně mnohočetného myelomu, Pagetovy choroby a osteoporózy. Jejich významnou indikací je rovněž maligní hyperkalcémie. V následujícím textu se pokusíme popsat a porovnat jednotlivé bisfosfonáty a pomoci tak s výběrem bisfosfonátu pro onkologickou indikaci.

Základní farmakologické vlastnosti bisfosfonátů

Podle navázaných radikálů na centrálním atomu uhlíku jsou bisfosfonáty děleny některými autory na I., II. a III. generaci (2,33). Zařazení novějších bisfosfonátů není však jednotné, proto práce neuvádí generaci u jednotlivých bisfosfonátů. Novější bisfofonáty mají v postranním řetězci navázán atom dusíku a skupinu OH, tyto změny v chemické struktuře zvyšují biologickou účinnost novějších preparátů až stonásobně oproti prvním užívaným bisfosfonátům (2,13,33). Pevně se vážou na molekulu hydroxyapatitu na povrchu kostí a protože vazba P-C-P je velmi stabilní mají bisfosfonáty velice dlouhý biologický poločas. Vazbou na hydroxyapatit je blokováno odbourávání vápníku z kostí (2,13,33). Bisfosfonáty mají kromě tohoto fyzikálně chemického účinku na kostní tkáň i přímý účinek na osteoklasty, tedy buňky kostní jenž kost resorbují, bisfosfonáty snižují počet aktivních osteoklastů, indukují v nich apoptozu a brzdí vyzrávání jejich progenitorů (2). Na molekukulární úrovni je mechanismus inhibice osteoklastů vysvětlován dvěma mechanismy, 1. bisfosfonáty obsahující dusík v postranním řetězci blokují postranslační úpravu proteinů inhibicí tvorby farnesyl- a geranyldifosfátu, 2. jednoduché bisfosfonáty bez dusíku v postraním řetězci zasahují rušivě do metabolismu ATP (2, 9,13). V poslední době se objevují práce, které popisují přímý inhibiční vliv bisfosfonátů na maligní buňky, jedná se o studie laboratorní s přímou inhibicí nádorových linií, v těchto in vitro studiích však byly použity podstatně vyšší koncentrace než je maximální koncentrace v plazmě (54). Autoři těchto pokusů hypotetizují, že tak vysoké koncentrace se může dosáhnout v místě osteolytické metastázy uvolněním navázaného bisfosfonátu z kosti, ale to je pouze spekulace, neboť nikdo nezměřil koncentraci bisfosfonátů v lidské kosti s metastázou v okolí metastatické buňky. Obecně se bisfosfonáty velmi špatně vstřebávají z trávícího traktu. Bisfosfonáty nejsou metabolizovány a jsou vylučovány v nezměněné podobě močí, proto je třeba opatrnosti při podávání bisfosfonátů u renální insuficience (2, 21, 33).

Společné nežádoucí účinky bisfosfonátů – Perorální podávání bisfosfonátů může být doprovázeno příznaky z oblastí horních etáží gastrointenstinálního traktu, tedy nevolností, zvra-

cením, bolestmi žaludku a pálením žáhy. Tyto nežádoucí účinky lze částečně eliminovat zapitím léků množstvím (alespoň 300ml) vody. Při vysoké koncentraci bisfosfonátů jsou tvořeny nerozpustné komplexní sloučeniny, které mohou působit poškození ledvin. Proto jsou doporučeny rychlosti infuzí i přípustné koncentrace u každého bisfosfonátu. U renální insuficience je doporučeno snížit dávky léků (2,21).
Aminobisfosfonáty mohou při prvním podání vyvolat flu-like syndrom, který většinou velmi často odezní a nebývá důvodem k přerušení léčby. Hypokalcemie při podávání bisfosfonátů je téměř standardní efekt. Bisfosfonáty totiž inhibují uvolňování vápníku z kostí. Vznik hypokalcemie není příznivý neboť se aktivuje sekrece parathormonu a tím i osteolýza, proto je některými autory doporučena substituce kalcia i vitaminu D (2).

Jednotlivé bisfosfonáty
Informace o dávkování a podávání jednotlivých léků které nejsou označeny číslem citace vycházejí z firemního doporučení pro jednotlivé preparáty, získané z příbalových letáků a AISLP.
Alendronat a risendronat
Oba preparáty jsou v ČR určeny pouze pro léčbu osteoporózy. Jsou krátce zmíněny pouze pro úplnost. Alendronat - patří do skupiny aminobisfosfonátů. Vyráběny jsou 10mg tablety jenž se užívají 1x denně a 70mg tablety užívané 1x týdně. Randomizované studie prokázaly zvýšení kostní density u pacientů s osteoporozou (73). Mezi nejčastější a nejvýznamnější nežádoucí účinky patří problémy typu horního dyspeptického syndromu, které lze velmi dobře eliminovat preventivními opatřeními. Risendronat - další ze skupiny aminobisfosfonátů, používány jsou 5mg a 35 mg tablety, užívají se jedenkrát denně či týdně. Prokázáno bylo zvýšení kostní denzity oproti pacientům užívajícím placebo (43).

Klodronat
Patří do skupiny bisfosfonátů bez molekuly dusíku v postranním řetězci, dostupný je v perorální a intravenózní formě. Doporučenou dávkou podávanou perorálně je 1600mg denně ve formě kapslí, užívá se na lačno a to nejméně 2h před jídlem, neboť alkalizace žaludečního sekretu významně snižuje procento vstřebané látky, které se již tak pohybuje okolo 3% (2,17). Doporučená injekční dávka je 1600mg měsíčně, aplikace se obvykle provádí jedenkrát za 14 dní v dávce 900mg v 500ml injekčního roztoku v 3-4 hodinové infuzi (2). U pacientů s výraznou osteolýzou je možné i podávání dávek vyšších, doporučeno je až 3200mg denně perorálně a 3000mg měsíčně intravenózně (27). Klodronat se užívá k léčbě hyperkalcemie v dávce 1500mg denně v pomalé nitrožilní infusi (minimálně 4hodiny) (7).
U tohoto bisfosfonátu jsou k dispozici dlouhodobé výsledky a publikována byla řada výsledků randomizovaných studií. V databázi MEDLINE bylo nalezeno celkem 10 odkazů na randomizované studie kdy byl dlouhodobě podávaný klodronat v onkologické indikaci porovnáván s placebem. Hodnocené parametry však nebyly vždy posuzovány stejně ani ve stejném časovém intervalu.
Ve studii s největším počtem pacientů (1069) bylo prokázáno snížení počtu kostních metastáz ve skupině užívajících klodronat (12 pacientů s novým postižením kostí) oproti placebu (28 pacientů s novým postižením kostí) tento příznivý trend však platil pouze při užívání klodronatu po jeho vysazení již nebyl signifikantní rozdíl v počtu kostních metastáz u obou skupin (76, 77). Rovněž další studie u žen s karcinomem prsu bylo opakovaně potvrzeno snížení tvorby kostních metastáz ve skupině s klodronatem při jeho užívání(28, 44, 47, 61). U pacientů s mnohočetným myelomem bylo prokázáno zvýšení kostní density i snížení počtu patologických fraktur (65, 88). Výsledky týkající se působení klodronatu na snížení počtu metastáz solidních tumorů v ostatních orgánech jsou odlišné. Studie německých autorů provedená na celkem 302 pacientkách prokázala snížení výskytu viscerálních metastáz ve skupině s klodronatem (13 případů, tj. 8%) oproti skupině s placebem (27 případů tj. 19%) (28). U studie finských autorů provedené na celkem 282 pacientech, která sledovala pacienty celkem 3 roky, bylo prokázáno zvýšení počtu viscerálních metastáz ve skupině s klodronatem (60 pacientů tj. 43% s novými metastázami) oproti placebu (36 pacientů tj. 25%) (85), ostatní studie neprokázaly statisticky signifikantní rozdíl v obou skupinách jak u karcinomu prsu tak karcinomu prostaty (13,14,15). Celkové přežití bylo hodnoceno jako stejné u většiny studií kde bylo cílem jeho hodnocení. U zmíněné studie finských autorů bylo dokonce horší ve skupině s klodronatem (19). U mnohočetného myelomu nebyl prokázán vliv na dlouhodobé přežití, kromě podskupiny celkem 153 pacientů ze studie anglických autorů, tito pacienti neměli vstupně postižený skelet detekovatelným osteolytickým ložiskem. Přežití u skupiny pacientů užívajících klodronat bylo 1362 dní oproti 1094 dnům u pacientů užívajících placebo (65). Redukce bolestí hodnocena podle dotazníků byla potvrzena ve všech studiích, kde to bylo jedním z cílů studie (6, 22, 31, 49, 51, 79, 87).
Nežádoucí účinky klodronatu jsou charakteristické pro tuto skupinu léků. Nežádoucí účinky typu horního dyspeptického syndromu se u perorální formy vyskytují až v 14% a u některých pacientů mohou vést k přerušení léčby, nebo je nutno zaměnit za intravenózní lék (53, 68).

Pamidronat
Patří do skupiny aminobisfosfonátů. Pamidronat je registrován pouze v intravenózní formě. Doporučené dávka pro pacienty s osteolytickým postižením skeletu je 90mg po 21 dnech. Podává se v minimálně v 500ml infusního roztoku alespoň 2 hodiny. Stejnou dávkou je doporučeno léčit hyperkalcémii, podává se za stejných pravidel 1x denně až do poklesu kalcémie (2,10).
Publikované randomizované studie (celkem 4 v databázi MEDLINE) hodnotily efekt pamidronatu oproti placebu při dlouhodobém podávání onkologickým pacientům. Ve studii u pacientek s karcinomem prsu provedené u celkem 751 pacientů byl prokázán vliv pamidronatu na snížení kostních komlikací oproti placebu (50% kostních komlikací vs 64%) (56) , podobně u mnohočetného myelomu ve studii u 90 pacientů byl prokázána redukce vzniku nových osteolytických ložisek ve skupině s pamidronatem oproti placebu (40% vs 80%) (10, 11). Zvýšena byla rovněž kvalita života u pacientů uživajících pamidronat) Nebyl však prokázán příznivý vliv na celkové přežití u solidních nádorů ani mnohočetného myelomu(10, 25, 40, 56, 69). Při první aplikaci pamidronatu se asi u 10% pacientů může objevit krátkodobě trvající flu-like syndrom, bez klinického významu (2,33). Při rychlé aplikaci velkého množství léku dochází k tvorbě komplexů a poškození ledvin, proto je důležité dodržet výše uvedená doporučení. Při renální insuficienci není doporučeno redukovat dávku pamidronatu, ale prodlužuje se doba aplikace na minimálně 4 hodiny a je doporučeno snížit koncentraci léku 1x (33) Perorální forma léku není pro vysokou incidenci nežádoucích účinků používána (4, 57).

Ibandronat
Biologicky druhý nejúčinnější bisfosfonát podávaný v miligramových dávkách, existuje jak v perorální tak intravenózní formě. Výrobcem doporučená dávka pro intravenózní podání je 6mg měsíčně a perorálně se užívá 50mg denně.
Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v účinnosti ekvivalentních dávek enterální a parenterální formy léku (15,16). Ibandronat lze úspěšně využít pro léčbu nádorové hyperkalcémie, kdy je kalcémie normalizována většinou do 2 dnů (38). Doporučeno je aplikovat 6mg denně intravenózně, další dávkování se řídí aktuální hladinou kalcemie. Podává se až do úpravy stavu, podle hladiny sérového kalcia (33).
Randomizované studie u onkologických pacientů (celkem 4 v databázi MEDLINE) porovnávaly efekt ibandromatu oproti placebu. Studie u celkem 466 pacientek s karcinomem prsu

prokázala prodloužení doby do další události vyžadující intervenci na skeletu u pacientů užívajících 6mg ibandronatu měsíčně oproti placebu (50,6 týdnů vs 33,1 týdnů) (15). Podobné výsledky měla i studie provedená u 564 pacientů s karcinomem prsu, která hodnotila účinnost perorálního ibandronatu 50mg denně (16). U mnohočetného myelomu byla publikována jediná randomizovaná studie, kde bylo pacientům aplikováno 2mg intravenózního ibandronatu 1x měsíčně nebo placebo. Nebyl prokázán rozdíl ve vzniku nových kostních komplikací mezi oběma skupinami (67). Studie s vyššími dávkami ibandronatu u nemocných s mnohočetného myelomu nebyly doposud publikovány. Obě formy ibandronatu zvyšují kvalitu života a snižují bolest u kostních metastáz solidních tumorů i mnohočetného myelomu (15, 16, 26, 37, 38, 60).
Nežádoucí účinky typu horního dyspeptického syndromu jsou nižší než u perorálních preparátů nižší generace, vyskytují se asi u 10% pacientů. Zásadní informace je, že nedochází k zvýšené incidenci poškození ledvin oproti placebu u pacientů užívajících intravenózní ibandronat dlouhodobě (15,16). Při podávání menších dávek nedochází k tak výrazné tvorbě komplexů jako u preparátu nižší generace. Při závažném poškození ledvin (clearence kreatininu pod 30ml/min) je výrobcem doporučena redukce intravenózní dávky na 2mg měsíčně a perorální až na 50mg týdně (39). Neexistují však data potvrzující biologickou účinnost této dávky. Celkově je možné na základě dostupných dat konstatovat, že se jedná o lék s velmi dobrou účinností, tolerancí a nízkou toxicitou

Zolendronat
Biologicky nejúčinnější bisfosfonát, se dvěmi molekulami dusíku v postraním řetězci. Doporučená dávka je 4mg zolendronatu v patnácti minutové infusi 1x měsíčně. Zolendronat lze užít i pro léčbu hyperkalcémie v dávce 4mg denně až do normalizace kalcémie.
Zolendronat jako jediný bisfosfonát byl porovnáván v randomizované studii nejen oproti placebu ale i oproti bisfosfonátu (pamidronatu). Studie byla provedena u pacientů s karcinomem prsu a mnohočetným myelomem. Hlavní cíl studie bylo potvrzení skutečnosti, že zolendronat není méně učinnější než pamidronat. Studie byl provedena u celkem 1114 pacientů v celém souboru pacientů nebyl statisticky signifikantní rozdíl mezi pamidronatem a zolendronatem. U pacientek s karcinomem prsu byl u pacientek užívajících zolendronat signifikantně snížen počet kostních komplikaci oproti skupině s pamidronatem (48 % vs 58%), u zolendronatu byla také delší doba do výskytu kostní komplikace(310 vs 174 dní). U mnohočetného myelomu nebyl prokázán rozdíl mezi oběma bisfosfonáty (80, 81).
Byly provedeny i randomizované studie (publikovány celkem 2), které porovnávaly účinek zolendronatu oproti placebu. Studie provedená na celkem 744 pacientech s kostními metastázami solidních tumorů (kromě karcinomu prsu a prostaty) prokázala snížení incidence kostních komplikací u pacientů užívajících zolendronat oproti placebu (kostní komplikace u 35% pacientů vs 44%) (82). Existují přesvědčivá laboratorní data o přímém protinádorovém působení u karcinomu prostaty, prsu a mnohočetného myelomu (12).
Podle doporučení výrobce je nutné pečlivě monitorovat funkce ledvin, zolendronat by neměl být podáván u pacientů se sérovým kreatininem vyšším než 256mmol/l a při elevaci kreatininu o 10%. Hodnota kreatininu by měla být známa před každým podáním zolendronatu.

Srovnání jednotlivých bisfosfonátů pro podpůrnou léčbu v onkologii
Hodnocení bisfosfonátů v randomizovaných studiích
Prospektivní randomizované studie, nejlépe dvojitě zaslepené, resp. jejich výsledky, jsou základem pro doporučené léčebné postupy a každý nový lék musí před svým schválením projít „sítem“ těchto studií. Nejinak tomu bylo i u všech bisfosfonátů. Výsledky nejdůležitějších randomizovaných studií jsou uvedeny ve statích u jednotlivých bisfosfonátů, uveden je také počet randomizovaných studií publikovaných v databázi MEDLINE. Nejvíce randomizovaných studií bylo provedeno s klodronatem, což souvisí s dlouhodobým používáním klodronatu v klinické praxi. Účinek klodronatu, pamidronatu a ibandronatu byl hodnocen v randomizovaných studiích pouze oproti placebu. Jen jedna randomizovaná studie porovnala účinek dvou bisfosfonátů navzájem. Tato studie porovnala účinnost zolendronatu a pamidronatu. V celém souboru pacientů nebyl statisticky signifikantní rozdíl v obou preparátech. U karcinomu prsu byl zolendronat hodnocen výrazně lépe (80, 81) . Více viz odstavce o jednotlivých preparátech. Porovnání jednotlivých bisfosfonátů je v současné době nemožné, protože hodnocená kriteria v jednotlivých randomizovaných studiích nejsou totožná, bisfosfonáty byly podávány po různě dlouhou dobu a nebylo použito stejné metodiky pro hodnocení studií.

Prodloužení života při léčbě bisfosfonáty
Data týkající se vlivu bisfosfonátů na dlouhodobé přežití jsou k dispozici hlavně u klodronatu.. Výsledky jsou však neprůkazné, pouze jediná studie prokázala prodloužení celkového přežití ve skupině s klodronatem oproti placebu (29) studie finských autorů dokonce prokázala horší přežití u pacientů užívajících klodronat oproti placebu.(85). Nejvíce studií neprokázalo vliv klodronatu na prodloužení přežití(6, 22, 31, 49, 51, 79). U pamidronatu nebyl prokázán žádný vliv na celkové přežití (10, 25, 40, 56, 69). Hlavním cílem studií s ibandronatem a zolendronatem nebylo hodnocení dlouhodobého přežití (80, 81). Na základě dostupných dat se autoři kloní k názoru, že bisfosfonáty nemají zásadní vliv na délku přežití u onkologicky nemocných, ale vzhledem k pozitivnímu ovlivnění kvality života patří do podpůrné léčby nemocných s metastatickým postižením skeletu.

Aplikační cesta bisfofonátů
Bisfosfonáty se velmi špatně vstřebávají z gastrointestinálního traktu. Maximální se resorbuje 10% účinné látky. Procento vstřebané látky se výrazně snižuje současným požitím jídla (2). Existují perorální varianty klodronatu a ibandronatu. Bylo prokázané, že doporučené denní dávky těchto preparátů mají stejnou účinnost jako intravenózní formy obou léků (2,33). Zkoušel se i perorální pamidronat ale pro nežádoucí účinky typu horního dyspeptického syndromu byl stažen (57). Všechny zmíněné bisfosfonáty pro onkologickou indikaci existují v injekční podobě.
Hlavní výhody perorálních forem bisfosfonátů jsou: 1) Snadná „neinvazivní“ aplikace; 2) Pacient nemusí navštěvovat zdravotnické zařízení. Mezi nevýhody perorálního podání patří: 1) Možné nežádoucí účinky na GIT a s tím spojená nutnost dodržovat preventivní opatření (užití na lačno, zapití množstvím vody a jiné); 2) Nutnost vysoké compliance při užívání léku což může být problém hlavně pro starší pacienty. Hlavní výhody intravenózních forem bisfosfonátů jsou: 1) Dlouhý interval mezi jednotlivými aplikacemi léku a tím možné podání i hůře spolupracujícím pacientům; 2) Žádné nežádoucí účinky na GIT. Mezi nevýhody intravenózního podání patří: 1) Návštěva zdravotnického zařízení a s tím spojené další výdaje včetně obsazení lůžka na stacionáři; 2) Flu-like syndrom při prvním podání aminobisfosfonátů; 3) Invazivní zákrok.
Při volbě aplikační cesty bisfosfonátů je důležité přihlédnout ke všem výhodám i nevýhodám jednotlivých forem léku vzhledem k individualitě pacienta. Platí, že podstatným faktorem ve výběru lékové formy by mělo být i přání pacienta.

Tabulka č. 1
Dávkování a redukce dávky u jednotlivých bisfosfonátů

Název léku	Aplikační cesta	Doporučená dávka	Redukce při renální insuficienci	Monitorace ledvinných funkcí
Klodronat	p.o	1600mg denně	Ano, redukce o 25-50% dle clearence kreatininu	Není doporučeno
Klodronat	i.v.	1800mg měsíčně ve dvou dávkách	Ano, redukce o 25-50% dle clearence kreatininu	Je vhodné
Pamidronat	i.v	90mg 1x za tři týdny	Ne, zvýšit dobu podávání až na 4 h, snížit koncentraci léku 1x	Není doporučeno ale je vhodné
Ibandronat	p.o	50mg denně	Ano, 50mg denně	Není doporučeno
Ibandronat	i.v	6mg měsíčně	Ano, 2mg měsíčně	Ano je doporučeno
Zolendronat	i.v	4mg měsíčně	Při kreatinu nad 256mmol/l podání kontraindikováno	Doporučena před každým podáním

Tabulka č. 2
měsíční náklady na léčbu dle číselníku VZP

Firemní název léku	Navrhnutá měsíční dávka	Úhrada pojišťovnou
Bonefos 800mg cps	2 tablety každý den	5938 Kč (tbl obd 60x800mg)
Lodronat 520mg tbl obd	3 tablety každý den*	5938 Kč** (tbl obd 60x520mg)
Bonefos inj	1800mg měsíčně ve 2 dávkách	2817 Kč (inf conc 6x300mg)
Pamitor 90mg inj	90 mg v intervalu tří týdnů	5637 Kč** (inf conc 1x90mg)
Bondronat 6mg	6mg měsíčně v jedné dávce	10212 Kč (inf conc 1x6mg)
Bondronat 50mg cps	50mg denně	prozatím neurčeno
Zometa 4mg	4mg měsíčně v jedné dávce	8150 Kč** (inf conc1x4mg)

* Na základě studií existují pochybnosti o dostatečné účinnosti pouze 2 tablet denně.
** U těchto preparátů se orientační cena a maximální úhrada v číselníku VZP 1/2005 liší, a platí, že cena je odlišná v různých regionech i lékárnách a doplatek pacienta je minimalizován a nebo se nedoplácí nic. Z tohoto důvodu neuvádíme doplatek pacienta.

Dávkování bisfosfonátů při poškození některých orgánů

Hlavním eliminačním orgánem pro bisfosfonát jsou ledviny, proto je dávkování bisfosfonátu při poškození ledvin věnována značná pozornost. Pro přehlednost je vytvořena tabulka, kde je uvedeno dávkování při renální insuficienci. Pamidronat jako jediný nemá firemní doporučení k redukci dávek při poškození ledvin. Vhodné je však prodloužit dobu infuze a snížit koncentraci léku v infuzi jak je uvedeno (2, 33). Klodronat může způsobit renální insuficienci, případně zhoršit stávající pokud je podáván například v kombinaci s nesteroidními antiflogistiky. Redukce dávek při renální insuficienci je vhodná. Neexistují však jednotná doporučení, respektive je doporučena 25-50% redukce dle clearence kreatininu. Dlouhodobě užívaný ibandronat signifikantně nezvyšuje incidenci renální insuficience oproti placebu (58). Nicméně firemní doporučení nabádá k opatrnosti při renální insuficienci a současném podávání ibandronatu a případnou redukci dávky při závažném poškození ledvin až na 50%. Zolendronat může způsobit renální insuficienci nebo případně zhoršit stávající. Je nezbytně nutné pečlivě monitorovat funkce ledvin při jeho podávání. Zolendronat by neměl být podáván u pacientů se sérovým kreatininem vyšším než 256mmol/l a při elevaci kreatininu o 10% by mělo být zastaveno jeho podávání (80). Podrobněji viz tabulka 1. Nebyl popsán negativní vliv na jaterní parenchym u žádného bisfosfonátu, u jaterního selhání však platí obecná doporučení pro farmakoterapii tohoto stavu. Při dlouhodobé terapii některými bisfosfonáty (pamidronatem a zolendronatem) byl popsán ojedinělý vznik avaskulární nekrozy čelisti při dlouhodobé terapii. Incidence nebyla vyšší než 1/10tis pacientů, u všech pacientů s tímto nežádoucím efektem předcházel nekróze jiný patologický stav, nejčastěji resekce zubu, nebo jiné poranění čelisti.U těchto stavů je proto třeba dbát zvýšené opatrnosti při používání bisfosfonátů (36, 63). U žádného bisfosfonátu nebyl prokázán přímý negativní efekt na kardiovaskulární systém.

Typ kostního postižení a volba bisfosfonátu

Všechny publikované randomizované studie používají bisfosfonáty u poškození skeletu solidním tumorem nebo mnohočetným myelomem, kde jsou rovněž tvořena osteolytická ložiska.(viz výše). Výjimku tvoří studie s karcinomem prostaty, ty však byly designovány převážně na ověření analgetického účinku bisfosfonátů. Toto využití vyplývá s podstaty farmakologického účinku, kdy bisfosfonáty přímo tlumí buňky resorbující kost-osteoklasty. V těchto studiích nebylo jednoznačně verifikováno jedná –li se o osteolytické či osteoblastické poškození skeletu. Existuje jediná práce kdy je bisfosfonát, konkrétně zolendronat, úspěšně použit pro léčbu verifikovaných osteoblastických kostních lézí (56). Tento poznatek o působení zolendronatu musí být potvrzen randomizovanou studií. Nelze zatím doporučit paušální mimostudiové použití zolendronatu u osteoblastického postižení skeletu.

Farmakoekonomika

Ceny uvedené v tabulce 2 jsou převzaty z posledního platného číselníku VZP u nekategorizovaných preparátů jsou pouze orientační na základě firemních informací. Uvedeny jsou náklady na měsíc udržovací léčby. Kromě pamidronatu a zolendronatu neexistuje přímé srovnání účinnosti jednotlivých preparátů, proto při výběru bisfosfonátu hraje farmakoekonomické hledisko důležitou roli. Pouhá cena léku, ale není jediný náklad související s jeho podáním. K nákladům na lék je nutno připočíst i 1) práci zdravotnického personálu 2) použité materiální vybavení 3) nezanedbatelné jsou rovněž náklady na transport nemocných jdoucí ze zdravotního pojištění. Tyto náklady zcela postrádají perorální preparáty. .

Dostupnost jednotlivých bisfosfonátů

U všech zmíněných bisfosfonátů existuje indikační omezení, léčbu těmito preparáty může indikovat onkolog, hematolog, internista a ortoped, u zolendronatu navíc i pneumolog. Přehledně v tabulce 2.

Klodronat je registrován v intravenózní formě jako Bonefos, hrazen je v plné výši jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek v ambulantní péči nebo v rámci lékového paušálu, jde-li o poskytování ústavní péče. V perorální formě jsou registrovány dva přípravky Bonefos (Schering) a Lodronat (Roche). Bonefos je plně hrazen pojišťovnou. Lodronat je hrazen pouze částečně. Orientační cena z číselníku VZP a maximální úhrada pojišťovnou se liší cca o 700Kč na balení 60x520mg tbl. Na základě srovnávací studie však existují odůvodněné pochybnosti zda dávkování Lodronatu (2x520mg) je dostatečné, respektive srovnatelné s doporu-

čenou dávkou 2x800mg u Bonefosu a obecně klodronatu (52). Pamidronat je registrován v intravenózní formě jako Aredia (Novartis), ale tento firemní preparát je od roku 2004 v ČR nedostupný, respektive jeho výroba byla ukončena. Dalším preparátem je Pamitor (Torrex Pharma) účtován jako zvlášť učtovatelný léčebný preparát v případě ambulantní péče a v rámci lékového paušálu při ústavní péči. Orientační cena z číselníku VZP a maximální úhrada pojišťovnou se liší cca o 3000 tisíce na měsíční dávku.
Ibandronat je registrován v intravenózní formě jako Bondronat (Roche), je hrazen plně jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek v ambulantní péči nebo v rámci lékového paušálu, jde-li o poskytování ústavní péče. Perorální forma Bondronatu je registrovaná, ale k lednu 2005 není kategorizovaná. Zolendronat je registrován jako Zometa (Novartis). Orientační cena z číselníku VZP a maximální úhrada pojišťovnou se liší cca o 6000 tisíc na měsíční dávku. Finanční údaje vycházejí z aktuálně platného číselníku VZP, doplatky vycházejí pouze z odečtení orientační ceny a maximální úhrady, aktuální doplatek se většinou jistým způsobem liší podle regionu a lékárny a doplatky jsou minimalizovány nebo neexistují.

Závěr

Bisfosfonáty jsou léky používané od 80-let minulého století. Jejich standardní indikací je osteoporóza, solidní tumory metastazující do kostí a mnohočetný myelom i bez prokazatelných kostních metastáz (2,33). Lze konstatovat, že bisfosfonáty mají velice příznivý vliv na kvalitu života těchto nemocných, ale vliv na celkovou dobu přežití u nádorových onemocnění zůstává zatím nejasný. Navíc chybí srovnání účinnosti jednotlivých bisfosfonátů, kromě zolendronatu a pamidronatu. Platí tedy že volba bisfosfonátu je plně závislá na lékaři, s přihlédnutím k výhodám a nevýhodám jednotlivých preparárů a s přihlédnutím k jedinečnosti pacient.

Literatura:

1. Adam, Z., Vorlíček, J.: Jaká je optimální dávka klodronatu pro pacienty s maligní osteolýzou?. Klin Onkol, 17, 2004, 169-175.
2. Adam, Z., Vorlíček, J., Táborská, E., et al.: Farmakologie a klinický efekt léků inhibujících osteolýzu in Farmakologická léčba chronické bolesti a patologických osteolytických procesů. MU Brno, 2000; 15-50.
3. Adam, Z.Bisfosfonáty v léčbě mnohočetného myelomu. Osteol. Bull., 6, 2001, 3, s. 95.
4. Adami, S., Zamberlan, N.: Adverse effects of bisphosphonates : a comparative review. Drug Saf. 14, 1996, 158-170.
5. Aranko, K.. Hanhijarvi, H., Humpresys, M. et al.: Beneficial effects of oral clodronate in the management of oseolysis and hypercalcaemia. Bone, 16, 1995, 275-278.
6. 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.
7. Atula, S. T., Tahtela, R. K., Nevalainen, J. I., et al.: Clodronate as a single dose intravenous infusion effectivelly provides short-term correction of malignant hypercalcemia. Acta Oncol., 7, 2003, 735-740.
8. Atula, S., Powles, T., Paterson, A. McCloskey, E: Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. Drugs Safety, 26, 2003, 661 – 671.
9. Beek, E. R., Cohen, L. H., Leroy, I. M. et al.: Differentiating mechanism of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. Bone 33, 2003, 805-811.
10. Berenson, J. R., Lichtenstein, A., Porter, L. et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patientes with advanced multiple myeloma. N. Engl. J. Med., 334, 1996, 488-493.
11. Berenson, J. R., Lichtenstein, A., Porter, L. et al.: Long-term pamidronate treatment treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group, J. Clin. Oncol., 16, 1998, 593-602.
12. Berenson, J. R., Rosen, L. S., Howel, A. et al.: Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer, 91, 2001, 1191-11200.
13. Bertram G, Katzung H, Základní a klinická farmakologie, H+H, Praha 1994
14. Body J. J., Tripathy, D., Bergström, B.: Relief from metastatic bone pain tith standard and intensive ibandonate dosing. Bone, 34, 2004, Suppl. 1, S. 83
15. Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitser, M. R. et al.: Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann. Oncol., 14. 2003, s. 1399-1405
16. Body, J. J., Diel, I. J., Lichinitser, M. R. et al.: Oral ibandronat reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results of two randomized placebo-controllet phase III studies. Brit. J. Cancer., 90, 2004, 1133-1137
17. Body, J. J., Diel, I., Bell, R.: Profiling the safety and tolerability of bisphosphonates. Semin Oncol., 31, 2004, 5, Suppl 10, 73-8.
18. Body, J. J., Mancini, I.: Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? Support. Care Cancer, 10, 2002, 399 – 407.
19. Bounameaux, H. M., Schifferli, J., Montani, J. P.: Renal failure associated with intravenous diphosphonates. Lancet, 1983, 1, 471-476.
20. Brychta, M.: Bisfosfonáty v onkologii - analgetický efekt u kostních metastáz karcinomu prsní žlázy. Bolest, 4, 2001, 3, s. 160-163.
21. Conte, P., Guarneri, V.: Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. Oncologist. 9, 2004, Suppl 4, 28-37.
22. Dearnaley, D. P., Sydes, M. R., Mason, M. D., et al.: A double blind placebo-controlled randomized trial of oral sodium clodronate for metastastic prostate cancer. J. Natl. J. Cancer Inst., 95, 2003, s. 1300-1311.
23. Denissen, H., Montanari, C., Martinetti, R. et al.: American Society of Clinical Oncology guidelines on the role of bisphosphonate in breast cancer. J. Clin. Oncol., 18, 2000, 1378 – 1391.
24. Dhodapkar, M. V., Sing, J., Mehta, J. et al.: Pamidronate in asymptomatic multiple myeloma. Brit. J. Haematol., 103, 1998, 530-532.
25. Diamond, T. H., Winters, J., Smith, A., et al.: The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. Cancer, 92, 2001 s. 1444-50.
26. Diel, I. J., Body, J. J., Lchinitser, M. R. et al.: Improved quality of life after long term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. Eur. J. Cancer, 40, 2004, 1704-1712.
27. Diel, I. J., Marschner, N. Kindler, M. et al.: Continuous oral vesus intravenous interval tharapy with bisphosphonates.in patients with breast cancer and bone metastases. J. Clin. Oncol., Suppl. ASCO, 1999, abs. 488.
28. Diel, I. J., Solomayer, E. F., Costa, S. D. et al.: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvante clodronate treatment. N. Engl. J. Med., 339, 1998, s, 357-363.
29. Diel, I. J.: Bisphoshonate in the adjuvant therapy of breast cancer, Gynekol, Geburtshilfliche Rundsch., 38, 1998, 64-71.
30. Djulbegovic, B., Wheatley, K., Ross, J. et al.: Bisphosponate in multiple myeloma. Cochrane Database System Rev., 2, 2003: CD003188
31. Elomaa, I., Kylmala, 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.
32. Ernst, D. S., Brasher, P., Hagen, N. et al.: A randomized controlled trial of intravenous clodronae in patients with metastatic bone disease and pain. J. Pain Symptom Manage., 13, 1997, 319–326.
33. Fleisch, H., Bisphosphonate in bone disease. Academic press, San Diego, San Francisco, 2000, 212 s.
34. Green, J. R.: Bisphospnonate in cancer therapy. Curr. Opin. Oncol., 14, 2002, 609 – 615.
35. Green, R. G.: Antitumor effects of bisphosphonates. Cancer, 97, 2003, Suppl, 3, 840-847.
36. Greenberg, M. S.: Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 98, 2004, 3, 259-60.
37. Heidenreich, A., Elert, A., Hofmann, R.: Ibandronate in the treatment of prostate paiful osseous metastases. Prostate Cancer, Prostatic Diseases, 5, 2002, 231-235.
38. Heidenreich, Ohlmannn, C.. Olbert, P.: et al.: High dose ibandronat is effective and well tolerated in the treatment of pain and hypercalcaemia due to metastatic urologic cancer. Eur. J. Cancer., 2003. Suppl. 5, S 271
39. Hillner, B. E., Ingle, J. N., Berenson, J. R. et al.: American Society of Oncology Guideline on the role of bisphosphonate in breast cancer. J. Clin. Oncol., 18, 2000, 1378 – 1391.
40. Hultborn, R., Gundersen, S., Ryden, S. et al.: Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. Anticancer Res., 19, 1999 s. 3383-92.
41. Ibrahim, A., Scher, N., Williams, G. et al.: Report of FDA, Approval sammary for zolendronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. Clin. Cancer Res., 9, 2003, 2394-2399.
42. Jagdev, S. P., Purohit, O. P., Heatley, S. et al.: Comparison of the effect of intravenous pamidronate and oral clodronate in symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone diseases. Ann. Oncol., 12, 2001, 1433-1438.
43. Jenšovský, J.: Bisfosfonáty 3. generace v léčbě osteoporózy: risedronát sodný. Prakt. Gynek. ČR, 2003, 5, s. 13-15 a Postgrad. Med. (Praha), 4, 2002, 7, s. 751-756.

44. 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,
45. Kim, S H., Lim, S. K., Hahn, J. S. et al.: Effect of pamidronate on new vertebral fractures and bone mineral density in patients with malignant lymphoma receiving chemotherapy. Am. J. Med. 116, 2004, s. 524-8.
46. Klener P: Kostní metastázy. Patogeneze, diagnostika a léčba. Klin Onkol., 2004, 17, 29-32.
47. 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.
48. Kutílek, Š. Bayer, M. -Vyskočil, V.: Možnosti léčebného použití bisfosfonátů v dětském a dorostovém věku. Osteol. Bull., 8, 2003, 3, s. 96.
49. Kylmala, 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.
50. Laakso, M,, Lahtinen, R., Virkkunnen, 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.
51. 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.
52. Lapham, G., Aranko, K., Hanhijarvi, H. et al.. Bioavailability of two clodronate formulations. Brit. J. Hospital Medicine, 56, 1996, 231 – 233.
53. Laštůvková, I., Adam, Z.:Dotazníkový průzkum tolerance a nežádoucích účinků -clodronatu (preparátu Bonefos) u pacientů s mnohočetným myelomem. Vnitřní Lék., 48, 2002, 1049-1053.
54. Lee, M, V., Fong, E. M., Singer, F. R. et al.: Bisphosphonate treatments inhibit the growth of prostate cancer cells. Cancer Research, 61, 2002, 2602-2608.
55. Lipton, A., Theriault, R. L., Hortobagyi, G. N. et al.: Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer, 88, 2000, 1082-90.
56. Lipton, A., Zheng, M., Seaman, J.: The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions.
Cancer Invest., 20, 2002, 45-54
57. Lufkin, E. G., Argueta, R., Thitaker, M. D. et al.: Pamidronate: an unrecognized probleme in gastrointestinal tolerability. Osteoporosis Int., 4, 1994, 320-322.
58. Lyubimova, B. V., Kushlinsky, N. E., Kucubutserm N et al.: Renal safety of intravenous ibandonat in breast cancer. Clin. Drug Invest., 23, 2003, 707-716.
59. Major, P., Lortholary, A., Horn, J. et al.: Zolendronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy: A pooled analysis ot two randomized, yontrolled clinical trials. J. Clin. Oncol., 19, 2001, 558-567.
60. Mancini, I., Dumon, C., Body, J. J.: Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid resistent bone pain. associated with metastatic bone disease. Bone, 30, 2002, Suppl.3, s.51 Abstr. B56. a J. Clin. Oncol., in press.
61. 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.
62. Martín, A., García-Sanz, R., Hernandéz J. et al.: Pamidronate induces bone formation in patient with smouldering and indolent myeloma with no signifikant anti-tumor effect. Brit. J. haematol., 118, 2002, 239-242.
63. Marx, R.E.: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J. Oral. Maxillofac. Surg., 61, 2003, 9, 1115-7.
64. Matoušková, M. Hanuš, M.: Bisfosfonáty a jejich místo v uroonkologii. Čes. Urol., 7, 2003, 3, s. 46.
65. 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.
66. McCloskey, E. V., MacLennan, I.C. Drayson, M. T. et al.: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbitidy in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukemia in Aduls. Brit. J. Haematol., 100, 1998, s. 317-325.
67. Menssen, H. D., Sakalova, A., Fontana, A., et al.:. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. J. Clin. Oncol., 20, 2002 s. 2353-9.
68. Miam, M., Beghe, F., Caprio, A et al.: Tolerability and safety of clodronate therapy in bone diseases. Int. J. Clin. Pharm, Res., 11, 1991, 107-114.
69. Musto, P, Falcone, A., Sanpaolo, G. et al.: Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression free survival in early stage untreated myeloma: results of a randomised trial. Leukemia Lymphoma, 44, 2003, 1545-1548.
70. Novotný, J., Petrželka, L. Zometa opravdový krok vpřed?. Klin Onkol., 17, 2004, 139-142.
71. 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,.
72. 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.
73. Papapoulos, SE., Quandt, SA., Liberman, UA.:Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2004.
74. Pavlakis, N., Stockler, M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev., 2, 2003: CD003474
75. Pospíšilová, Y.: Metabolické a endokrinní komplikace nádorových onemocnění a jejich léčba. Vnitř. Lék., 45, 1999, s. 645-651
76. Powles, T., Peterson, S. Kanis, J. A.. Randomized placebo controllet trial of clodronate in patients with operable breast cancer, J. Clin. Oncol., 20, 2002, 3219-3224.
77. 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..
78. 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.
79. 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.
80. Rosen, L. S., Gordon, D. H., Dugan, W. Jr. et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer. 100, 2004, s. 36-43.
81. 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 randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer, 98, 2003 s.1735-44.
82. Rosen, L. S., Gordon, D., Tchekmedyian, N. S-. et al.: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J. Clin. Oncol.. 15, 2003 s. 3150-3157.
83. Růžičková, O., Bayer, M., Pavelka, K.: Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním (Společné stanovisko České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu) Čes. Revmatol., 12, 2004,s. 163-174
84. Saad, F., Gleason, D. M., Murray, R. et al.: Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J. Natl. Cancer Inst., 94, 2002 s. 1458-68.
85. Saarto, T., Blomquist, C., Virkkunen, P. et al.: Adjuvant clodronate treatment does not reduce frekvency of skeletal metastases in node positive breast cancer. J. Clin. Oncol., 19, 2001, 10-17.
86. Small, E. J., Smith, M. R., Seaman, J. J., et al.: Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. J. Clin. Oncol., 21, 2003, s. 4277-84.
87. 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.
88. 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.
89. Tripathy, D., Budde, M.: Assesing the efficacy of ibandronate for the prevention of skeletal related events in metastatic bone Diseases. Bone, 34. 2004, Suppl.1 S 83.
90. Tripathy, D., Lichinitzer, M., Lazarev, A. et al.: Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized double blind placebo controlled trial. Ann. Oncol., 15, 2004, s. 743-750.
91. Tubiana-Hulin,M., Beuzeboc, P., Mauriac, L. et al.: Double-blinde controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metatases. Bull. Cancer., 88, 2001., 701- 707.
92. Villikka, P., Perttunen, K., Rosnell, J. et al.: The absolute bioavailability of clodronate from two different oral doses. Bone, 31, 2002, s. 418 – 421.
93. Vyskočil, V., Kutílek, Š.: Bisfosfonáty u metabolických onemocnění skeletu. Remedia, 14, 2004, 1, s. 75-80.
94. Vyskočil, V.: Bisfosfonáty. Prakt. Gynek. ČR, Suppl., 2003, 2, s. 19-23.
95. Žák, J. Sedláček, R., Rosenkrancová, J. et al.: Bisfosfonát pamidronát ovlivňuje krevní průtok kostí a mechanickou odolnost v ohybu. Diabet. Metabol. Endokrin. Výž., Suppl., 4, 2001, 3, s. 58-59.
96. Žák, J., Povýšil, C.: Přehled o patofyziologii, diagnostice a léčbě kostních. Čas. Lék. čes., 138, 1999, s. 363 - 365.