

IL PROFILO DEL CLODRONATO NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

The role of clodronate in the treatment of osteoporosis

L. DALLE CARBONARE, M. ZANATTA

*Clinica di Medicina Interna, Sezione D,
Dipartimento di Medicina, Università di Verona*

Indirizzo per la corrispondenza:

Luca Dalle Carbonare
Clinica di Medicina Interna, sezione D
Policlinico Universitario G.B. Rossi
piazzale L. Scuro 10, 37134 Verona
E-mail: luca.dallecarbonare@univr.it

Ricevuto il 21 ottobre 2011

Accettato il 7 novembre 2011

Parole chiave: BF, clodronato, osteoporosi, fratture, densità minerale ossea

Key words: bisphosphonates, clodronate, osteoporosis, fracture, bone mineral density

INTRODUZIONE

I bisfosfonati (BF) sono composti analoghi del pirofosfato inorganico (Fig. 1) che vengono utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi e di numerose malattie metaboliche dello scheletro (malattia cortisonica dell'osso, Paget, processi osteolitici di natura maligna, ipercalcemia neoplastica)¹. Essi determinano significativi miglioramenti della densità minerale ossea, la riduzione del turnover scheletrico e dell'incidenza di fratture da fragilità^{2,3}. Le fratture sono certamente la principale causa di mortalità e morbidità nei pazienti affetti da patologie fragilizzanti dello

scheletro e la riduzione del numero di nuove fratture costituisce l'obiettivo principale della terapia.

I BF si dividono in 2 gruppi principali: amino (N-BF) e non amino-BF (NN-BF).

Tutti i BF inibiscono il turnover osseo attraverso il controllo dell'attività degli osteoclasti ma diverse sono l'efficacia, l'affinità per la matrice ossea ed il meccanismo di azione tra le molecole, in particolare tra gli N-BF e i NN-BF¹.

L'aderenza e la compliance al trattamento sono elementi critici nella terapia a lungo termine e nell'ambito dell'osteoporosi queste sono risultate scadenti con le formulazioni orali giornaliere, in relazione soprattutto all'intolleranza gastro-intestinale⁴. Questo rappresenta un punto rilevante poiché una scarsa compliance si traduce in una riduzione dell'efficacia terapeutica e in un aumento dell'incidenza di nuove fratture⁴.

La compliance è senza dubbio migliorata con l'introduzione dei dosaggi settimanali e mensili e delle formulazioni intramuscolari.

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

I BF (Fig. 1) sono analoghi del pirofosfato inorganico e sono caratterizzati da un forte legame enzimatico fosforo-carbonio-fosforo (P-C-P) capace di legarsi fortemente ai cristalli di idrossiapatite. La loro struttura centrale è relativamente semplice, mentre le proprietà farmacologiche sono determinate dalle catene laterali, R1 ed R2¹. Il core centrale P-C-P e la catena R1 sono responsabili del legame con la matrice ossea, mentre la catena R2 determina le proprietà biologiche e l'efficacia terapeutica. La presenza di un gruppo carbossilico in R1 migliora l'affinità con l'idrossiapatite, mentre la presenza di un gruppo amminico in R2 aumenta notevolmente la potenza antirassorbitiva⁵. I BF sono caratterizzati da un basso assorbimento intestinale, da una elevata affinità per la matrice ossea e da una escrezione renale¹.

Per migliorare l'assorbimento intestinale tutti i BF orali devono essere assunti a digiuno, con abbondante acqua e almeno 30-45 minuti prima di assumere cibo o altri farmaci. Tale aspetto è ovviamente superato con l'utilizzo delle formulazioni intramuscolari ed endovenose. L'emivita plasmatica dei BF è molto breve, risultando eliminati dal plasma entro 6 h: il 50% circa viene incorporato dalla matrice ossea, mentre il resto viene eliminato con le urine⁶.

Per quanto riguarda il clodronato, si stima che si leghi alle proteine plasmatiche per il 36%, mentre per una percentuale pari al 20-25% sia incorporato nella matrice ossea⁷. Il farmaco non viene metabolizzato e la percentuale che non si lega all'osso (60-80%) viene escreta immutata con le urine⁷.

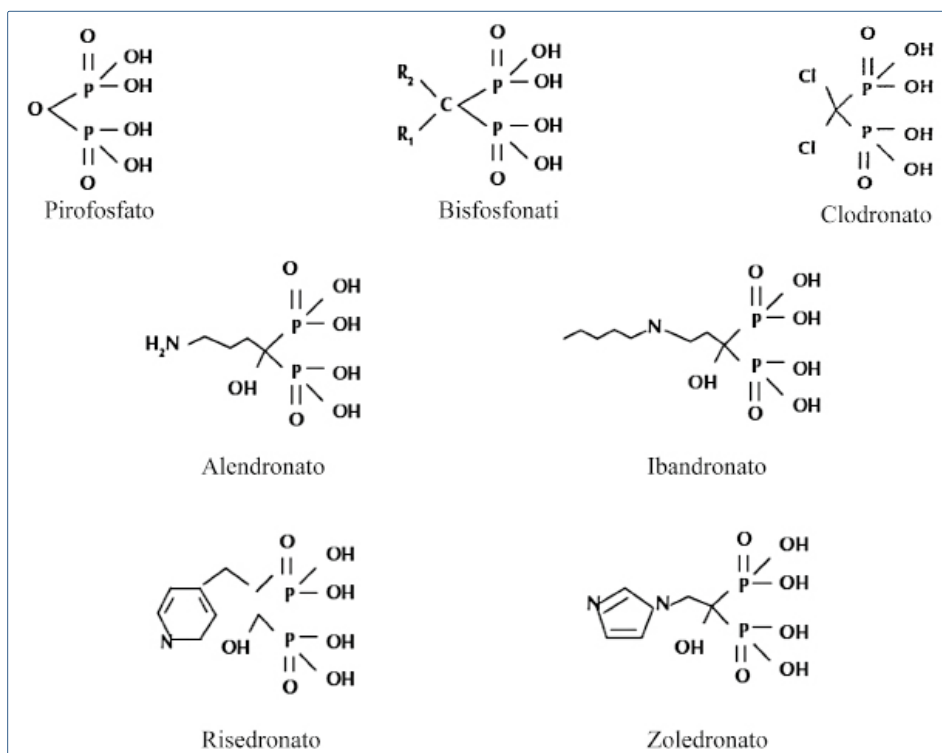
La persistenza dei BF nell'osso dipende da varie caratteristiche della molecola, fra cui la costante di affinità (cioè la misura della capacità di penetrazione della molecola nella matrice minerale) che risulta diversa per i vari BF: zoledronato > alendronato > ibandronato > risedronato > etidronato > clodronato⁸. Questo contribuisce a spiegare le differenze in termini di uptake e persistenza nell'osso, di reversibilità e mantenimento degli effetti farmacologici. Per questo motivo lo zoledronato viene somministrato in una singola dose annuale nelle donne con osteoporosi postmenopausale, oppure si osserva una persistenza dell'effetto dell'alendronato dopo la sua sospensione^{13,9,10}.

Al contrario, il clodronato, che presenta una bassa costante di affinità, richiede trattamenti ripetuti e continuativi al fine di garantire un efficace e persistente effetto terapeutico¹¹. Questo aspetto può avere, peraltro, implicazioni positive in quanto una bassa affinità può consentire un più rapido wash-out del farmaco.

La modalità di somministrazione, inoltre, ha un ruolo importante. Lo scarso assorbimento intestinale riduce, infatti, la biodisponibilità di questi farmaci, che risulta invece massima dopo somministrazione endovenosa. La via intramuscolare, che dal punto di vista pratico risulta più agevole di quella endovenosa, assicura anch'essa una biodisponibilità pressoché completa e paragonabile a quella endovenosa e rappresenta quindi una valida alternativa a quest'ultima¹².

Come già sottolineato, l'effetto terapeutico dei BF è legato soprattutto all'inibizione del riassorbimento osseo osteoclasto-mediato. Una volta legati alla matrice ossea, questi farmaci vengono rilasciati gradualmente e vanno ad agire direttamente sugli osteoclasti riducendone la differenziazione, il reclutamento e l'attività. Gli osteoclasti assorbono i BF durante la loro attività osteolitica, perdono il loro orletto a spazzola e la struttura del citoscheletro vie-

FIGURA 1.
Struttura molecolare dei diversi bisfosfonati (BF).



ne completamente disorganizzata⁹. Tale azione avviene in maniera diversa fra N-BF e NN-BF⁵.

Gli N-BF (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, neridronato) inibiscono la farnesil-difosfato-sintasi e bloccano la prenilazione di alcune GTP-binding protein, processo essenziale per il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti⁵; i NN-BF (etidronato, clodronato), invece, inducono la produzione di analoghi tossici dell'ATP (AppC-Cl₂p) che comportano alterazioni metaboliche e conseguente morte cellulare degli osteoclasti per effetto citotossico¹⁵. Un'altra importante differenza riguarda il potenziale effetto pro-infiammatorio degli N-BF. Alcuni studi hanno dimostrato un aumento di determinati mediatori della flogosi (IL-1β, IL-6, TNF-alfa) dopo infusione dei principali N-BF¹³, condizione che può in parte spiegare anche la tipica reazione di fase acuta che si manifesta dopo somministrazione di questi farmaci. Al contrario, il clodronato possiede una capacità antinfiammatoria e vi sono evidenze che indicano che possa prevenire l'attivazione della cascata flogistica qualora somministrato insieme agli N-BF¹³. Inoltre è stato proposto anche il suo utilizzo intra-articolare in alcune patologie degenerative, quali l'artrosi, dove fenomeni flogistici locali contribuiscono alla genesi e mantenimento del danno a carico della cartilagine e dell'osso subcondrale¹⁴.

Infine esistono alcune evidenze che dimostrano che gli N-BF sono in grado di stimolare anche l'attività, la proliferazione e il differenziamento osteoblastico ¹⁵.

Il clodronato, invece, in alcuni studi preliminari in vitro (dati non pubblicati) ha determinato l'aumento di alcuni fattori di trascrizione, in particolare SOX9, coinvolti nel commitment condrocitico delle cellule mesenchimali, suggerendo un suo possibile utilizzo nell'artrosi.

IL CLODRONATO: INDICAZIONI E DOSAGGI

Il clodronato è comunemente utilizzato in numerose patologie fragilizzanti dello scheletro.

Il farmaco è disponibile nella formulazione orale, nella formulazione intramuscolare ed endovenosa, indicato nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, nelle osteolisi tumorali, mieloma multiplo e iperparatiroidismo primario ¹⁶⁻¹⁹.

Esistono alcuni studi sull'efficacia del clodronato orale nel trattamento dell'osteoporosi al dosaggio di 800 mg/die. Come previsto, la biodisponibilità orale è molto bassa (circa 2%) come per tutti i BF per os ⁷. La percentuale di farmaco assorbita per via orale è quindi di circa 16 mg al giorno, che corrisponde a 112 mg a settimana ⁷ equivalente all'incirca alla formulazione oggi disponibile per uso intramuscolare.

La via intramuscolare, infatti, prevede una iniezione di 100 mg ogni 7 giorni e possiede il vantaggio di avere una biodisponibilità pari a circa il 100%, analoga a quella della formulazione endovenosa. È inoltre, in fase di commercializzazione, un nuovo dosaggio di clodronato, ovvero il 200 mg per il trattamento dell'osteoporosi da somministrare per via intramuscolare ogni 14 giorni ²⁰.

L'uso endovenoso è attualmente limitato all'ipercalcemia maligna anche se esistono risultati sull'efficacia del clodronato per via endovenosa in donne con osteoporosi postmenopausale ¹¹.

Infine, è stata valutata la possibilità di somministrare il clodronato anche per via sottocutanea, per il trattamento dell'ipercalcemia maligna ²¹ ed intra-articolare nelle artropatie degenerative a scopo antinfiammatorio e antidolorifico ¹⁴. Questi sono utilizzi di sicuro interesse ma che richiederanno ulteriori conferme.

CLODRONATO: EFFICACIA NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

La somministrazione di clodronato si associa ad incrementi significativi della massa ossea (BMD) in pazienti con osteoporosi. I primi studi sul clodronato risalgono agli anni '90, nei quali veniva evidenziato un

miglioramento della densità scheletrica dopo infusione endovenosa. Filipponi et al. hanno riscontrato un significativo incremento della BMD (5,69%) dopo trattamento con 200 mg di clodronato per via endovenosa ogni 3 settimane in donne con osteoporosi postmenopausale. Gli stessi autori in un lavoro successivo osservavano un miglioramento della massa ossea (+3% al rachide lombare) dopo 2 anni di terapia con clodronato sia con la formulazione orale che intramuscolare. In questo lavoro veniva sottolineata l'importanza di un trattamento continuativo, ottenuto proprio somministrando il farmaco per via orale o intramuscolare, rispetto a schemi terapeutici non continuativi (infusioni endovenose) che non garantivano gli stessi incrementi della massa ossea ¹⁸. Altri studi hanno confermato analoga efficacia del clodronato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Dominguez et al. hanno studiato un gruppo di 175 donne trattate per 12 mesi con clodronato 100 mg intramuscolo/settimana o 100 mg ogni 2 settimane. L'aumento della massa ossea lombare e femorale è stato significativo con entrambi gli schemi di trattamento, anche se maggiore con lo schema settimanale ²². Più recentemente è stato pubblicato uno studio di comparazione tra clodronato 100 mg alla settimana e clodronato 200 mg ogni 2 settimane. Dopo un anno di trattamento si è osservato un aumento significativo sovrapponibile con entrambi gli schemi posologici in termini di massa ossea lombare (+3,5% e +3,4% con la formulazione settimanale e ogni 2 settimane, rispettivamente) e femorale (+2,1% e +2,2%) ²⁰ (Tab. I). Pazienti in trattamento con clodronato 100 mg alla settimana possono pertanto passare alla formulazione ogni 2 settimane mantenendo l'efficacia e riducendo le somministrazioni.

TABELLA. I.
Incremento percentuale medio della BMD lombare dopo trattamento con i diversi bisfosfonati (BF).

Molecola	Dosaggio	Via di somministrazione	Incremento della BMD lombare
Alendronato	10 mg (die) 70 mg (settimanale)	Orale	+ 8% (52)
Risedronato	5 mg (die) 35 mg (settimanale) 150 mg (mensile)	Orale	+ 6% (53)
Ibandronato	150 mg (mensile) 3 mg (4 mesi)	Orale Endovena	+ 5% (29) + 6,5% (30)
Zoledronato	5 mg (anno)	Endovena	+ 6,7% (42)
Clodronato	800 mg (die) 200 mg (bi-settimanale)	Orale Intramuscolare	+ 4,35% (2) + 3,5% (20)

L'opzione del trattamento iniettivo è stata anche utilizzata per valutare possibili effetti additivi del clodronato rispetto ad altri trattamenti antiassorbitivi. L'associazione con un inibitore selettivo del recettore estrogenico (raloxifene) in donne in menopausa ha significativamente migliorato, per esempio, i livelli di massa ossea dopo 12 mesi di trattamento combinato²³. In un altro studio è stato analizzato l'effetto di una terapia sequenziale con alendronato seguito da clodronato nei pazienti che mostravano un'insufficiente risposta densitometrica dopo un anno di alendronato. In questi pazienti si osservava un lieve miglioramento dei livelli di massa ossea nel corso dei successivi 12 mesi (+3,21%), rispetto a chi proseguiva con l'alendronato (+0,98%)²⁴.

Infine, è stato osservato come, in pazienti trattati con glucocorticoidi, la terapia con clodronato fosse in grado di prevenire la perdita di massa ossea rispetto al gruppo non trattato²⁵.

CLODRONATO: EFFETTO ANTIFRATTURATIVO

Non vi sono molti lavori finalizzati a valutare l'efficacia antifratturativa del clodronato. In uno studio randomizzato e controllato su 593 pazienti di entrambi i sessi affetti da osteoporosi primitiva o secondaria il trattamento con clodronato per os (400 mg x 2/die) per tre anni (Fig. 2) mostrava un aumento densitometrico lombare di circa il 4% ed una riduzione dell'incidenza delle sole fratture vertebrali del 46%². In una popolazione più ampia di 2796 pazienti lo stesso autore registrava una riduzione complessiva dell'incidenza di nuove fratture cliniche di circa il 20%, mentre non si osservavano differenze significative per le singole fratture, ad esempio quella di femore (2% vs. 2,1% nei trattati rispetto ai non trattati)²⁶.

Non sono presenti, al momento, studi randomizzati e controllati sull'effetto antifratturativo del clodronato per via intramuscolare. Nello studio su 84 pazienti in trattamento steroideo, di cui abbiamo già parlato in precedenza, la riduzione complessiva del rischio di fratture vertebrali era del 37% (rischio relativo 0,63, 0,35-0,98 95% CI), mentre la riduzione delle fratture vertebra-

li multiple saliva al 75% (rischio relativo 0,25, 0,15-0,91, 95% CI)^{25,27}. È comunque ragionevole supporre, come già osservato ad esempio per quanto riguarda la formulazione orale giornaliera e settimanale dell'alendronato²⁸ e quella orale ed endovenosa dell'ibandronato^{29,30}, che esista una equivalenza nell'efficacia fra le diverse formulazioni.

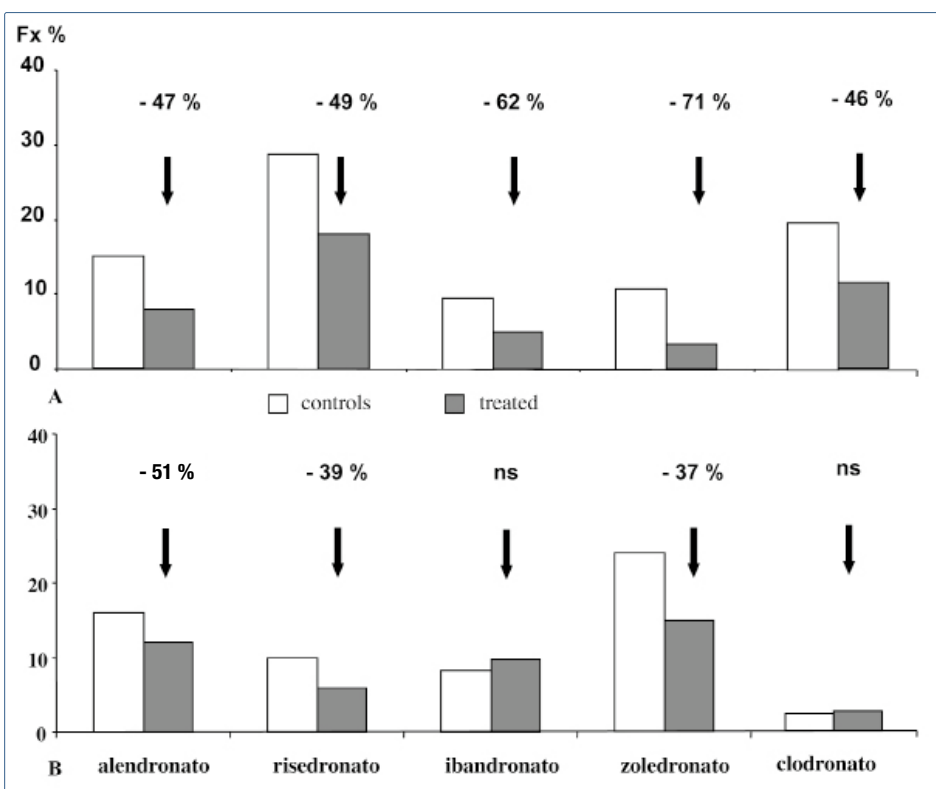
CLODRONATO ED ANALGESIA

I BF hanno dimostrato di possedere un interessante effetto antidolorifico che accompagna la loro attività antiassorbitiva. Studi sul clodronato in modelli murini hanno evidenziato una riduzione della nocicezione sia centrale che periferica³¹. Un effetto antidolorifico del farmaco è stato osservato anche in pazienti neoplastici con metastasi ossee³² e in pazienti con fratture vertebrali osteoporotiche^{33,34}.

Inoltre, il clodronato sembra possedere anche un'attività antinfiammatoria che suggerisce il suo utilizzo in pazienti con artriti infiammatorie, artrosi, e altre malattie degenerative dello scheletro^{14,35}. In questo setting potrebbe risultare particolarmente utile anche l'utilizzo intra-articolare, che richiederà, peraltro, ulteriori conferme¹⁴.

FIGURA 2.

Riduzione percentuale dell'incidenza di nuove fratture vertebrali (A) e femorali (B) dopo trattamento con bisfosfonati (BF).



Proprio l'effetto antinfiammatorio del clodronato sembra essere responsabile del controllo della reazione di fase acuta indotta dalla maggior parte degli N-BF. Infatti questa sembra essere legata all'aumento di alcuni mediatori pro-infiammatori, quali IL-6 e TNF-alfa, secondario alla inibizione della via del mevalonato, che verrebbe impedito dalla somministrazione di clodronato ³⁶.

TOLLERABILITÀ

Intolleranza gastrointestinale

L'intolleranza gastrointestinale, in particolare relativa al primo tratto digestivo (nausea, vomito, dolore epigastrico, dispepsia), è spesso associata all'uso di BF per via orale ^{37 38}. Dispepsia, diarrea ed esofagite sono comuni anche con il clodronato somministrato per via orale ³⁹, anche se l'incidenza risulta inferiore ⁴⁰.

Valutazioni endoscopiche hanno dimostrato che il danno deriva dal contatto diretto della compressa con la mucosa esofagea: è evidente che l'assunzione per via orale e il numero di somministrazioni rappresentano quindi un elemento critico. A conferma di tale osservazione, l'esofagite era comune con le formulazioni orali quotidiane, mentre è andata riducendosi con l'introduzione di quelle settimanali o mensili ²⁸⁻³⁰. Il problema è stato poi ovviamente risolto con l'utilizzo delle formulazioni endovenosa e intramuscolare ^{11 17 18 30 42}.

Reazione di fase acuta

La sindrome di fase acuta può manifestarsi in diversi modi: febbre, mialgie, affaticamento, brivido, artralgie. È un effetto tipico degli N-BF sia con le formulazioni orali che parenterali, ma più frequente ed intensa con quelle endovenose ^{9 42}. I sintomi sono transitori, della durata di pochi giorni e controllabili con l'assunzione di FANS o paracetamolo ⁴².

Il meccanismo responsabile è legato alla stimolazione dei linfociti T γ/δ da parte di isopentil-pirofosfato (IPP) accumulato a livello intracitoplasmatico in seguito all'inibizione della farnesil-difosfato-sintasi ⁴³. È stata inoltre recentemente dimostrata un'associazione con la carenza di vitamina D suggerendo come la correzione dell'ipovitaminosi prima dell'infusione possa ridurre l'incidenza di questo effetto collaterale ⁴⁴.

Non vi sono state, invece, segnalazioni di reazione di fase acuta dopo somministrazione di clodronato. Al contrario, alcuni sostengono, come già accennato, che l'attività antinfiammatoria che possiede il clodronato possa ridurre l'incidenza della reazione di fase acuta indotta dagli N-BF ¹³.

Insufficienza renale

I BF sono escreti per via renale e possono ridurre la fun-

zionalità del rene sempre attraverso l'inibizione della farnesil-difosfato-sintasi ⁴⁵.

In particolare, le formulazioni endovenose, che offrono una rapida e completa biodisponibilità e quindi si concentrano in misura maggiore e in tempi più brevi a livello renale, sono associate ad un maggior rischio di danno in tale sede.

Anche l'infusione rapida di clodronato per via endovenosa è stata associata ad alcuni episodi di sofferenza renale ³⁹, ma i dati disponibili non sembrano controindicare o condizionare la somministrazione di clodronato per via intramuscolare o endovenosa anche nei pazienti con insufficienza renale ¹⁹.

Osteonecrosi della mandibola (ONJ)

L'osteonecrosi della mandibola è una forma di osteomielite cronica che coinvolge soprattutto mandibola e osso mascellare, sostenuta da patogeni presenti nella mucosa orale, quale l'*Actinomyces israelii*.

I BF sembrano agire come co-fattori nella genesi di tale complicanza, in presenza di altri fattori di rischio quali il trattamento chemioterapico in corso di neoplasie solide o di mieloma multiplo, la presenza di immunodepressione, il diabete mellito e il trattamento corticosteroidico. Inoltre, procedure dentali sembrano essere condizioni precipitanti, soprattutto se eseguite in presenza di cattiva igiene orale e senza adeguata copertura antibiotica ⁴⁶.

Nei pazienti con osteoporosi l'incidenza è molto bassa, si stima meno di 1/100.000 pazienti/anno in una casistica tedesca e una prevalenza dello 0,01-0,04% in uno studio australiano ^{47 48}.

Nello studio Horizon, in cui veniva utilizzato l'acido zoledronico in formulazione endovenosa annuale per il trattamento dell'osteoporosi, nessun caso di ONJ è stato descritto nei 7000 pazienti reclutati ⁴².

Molti autori sostengono che l'ONJ sia legata ad una eccessiva inibizione del turnover osseo, ma studi istologici mostrano un quadro di osteomielite con ricco infiltrato cellulare e una intensa reazione osteoclastica ed osteoblastica a dimostrazione che il turnover non è soppresso nella sede del processo patologico ⁴⁹.

La dose cumulativa di farmaco somministrato è stata proposta come possibile fattore di rischio, ma l'ampio range delle dosi alle quali il problema si presenta suggerisce che essa abbia uno scarso ruolo. Recentemente è stata ipotizzata una tossicità diretta dei BF sui tessuti molli, così come vi sono evidenze preliminari che suggeriscono un ruolo dell'ipovitaminosi D nel favorire l'ONJ (dati non pubblicati). Per quanto riguarda il clodronato, esistono solo rare segnalazioni di ONJ ⁵⁰.

Al momento attuale, pertanto, l'effettivo ruolo dei BF nella genesi dell'ONJ rimane incerto.

Ipocalcemia

I BF sono potenti inibitori del turnover osseo e possono provocare una riduzione transitoria dei livelli sierici di calcio e fosforo con un aumento secondario del paratormone. L'effetto è raro per le formulazioni orali, mentre è più frequente per quelle somministrate per via endovenosa⁵¹. Esistono anche alcune segnalazioni di ipocalcemia dopo somministrazione di clodronato, seppure non associate a manifestazioni cliniche³⁹.

Dal punto di vista clinico una adeguata supplementazione di calcio e/o vitamina D in concomitanza del trattamento con BF è in grado comunque di prevenire efficacemente questo effetto.

Dolore nella sede dell'iniezione

La somministrazione intramuscolare di BF può essere causa di dolore nella sede di iniezione. Al fine di migliorare la tollerabilità è stata sviluppata, per il clodronato, una formulazione contenente lidocaina. L'integrazione con la lidocaina unita al nuovo dosaggio di 200 mg, che permette una riduzione del numero di somministrazioni, garantisce un sensibile miglioramento della tollerabilità e dell'aderenza alla terapia²⁰.

CONCLUSIONI

Il trattamento dell'osteoporosi dispone oggi di numerosi farmaci con diversa efficacia e diversi meccanismi di azione, che permettono di adeguare e personalizzare la terapia in base al quadro metabolico e alle caratteristiche del paziente.

I BF sono oggi il trattamento più diffuso e garantiscono un'efficace riduzione del rischio fratturativo ed un miglioramento del contenuto minerale scheletrico.

Tuttavia i BF, soprattutto per le formulazioni orali, sono gravati spesso da alcuni effetti collaterali e modalità di assunzione che ne riducono la compliance e conseguentemente l'efficacia terapeutica.

Per questi aspetti la formulazione intramuscolare di clodronato costituisce ancor oggi un'interessante opzione terapeutica. In particolare, anche se le evidenze di efficacia sono meno consistenti rispetto a quelle degli N-BF, i suoi effetti antinfiammatori e antidolorifici, insieme alla nuova possibilità di una somministrazione ogni 2 settimane, ne fanno un'opzione terapeutica vantaggiosa nell'ottimizzare la compliance e la tollerabilità, soprattutto nei pazienti in cui la somministrazione orale risulti di difficile gestione.

Bibliografia

- Fleisch H. *Bisphosphonates: mechanisms of action*. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
- McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. *Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary-osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study*. *J Bone Miner Res* 2004;19:728-33.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. *Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women*. *Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group*. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
- Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. *Assessment, of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population*. *Bone* 2006;38:922-8.
- Rogers MJ. *New insight into molecular mechanism of action of bisphosphonate*. *Curr Pharm Des* 2003;9:2643-58.
- Lin JH, Chen IW, Deluna FA, et al. *Renal handling of alendronate in rats. An uncharacterized renal transport system*. *Drug Metab Dispos* 1992;20:608-13.
- Yakatan GJ, Poynor WJ, Talbert RL, et al. *Clodronate kinetics and bioavailability*. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31:402-10.
- Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. *Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite*. *Bone* 2006;38:617-27.
- Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, et al. *Mechanism of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy*. *Osteop Int* 2008;19:733-59.
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. *Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density*. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
- Filipponi P, Cristallini S, Policani G, et al. *Intermittent versus continuous clodronate administration in postmenopausal women with low bone mass*. *Bone* 2000;26:269-74.
- Muntoni E, Canaparo R, Della Pepa C, et al. *Determination of disodium clodronate in human plasma and urine using gaschromatography-nitrogen-phosphorus detections: validation and application in pharmacokinetic study*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004;799:133-9.
- Oizumi T, Yamaguchi K, Funayama H, et al. *Necrotic action of nitrogen containing bisphosphonates and their potential inhibition by clodronate, a non nitrogen containing bisphosphonate in mice: potential for utilization of clodronate as a combination drug with a nitrogen-containing bisphosphonate*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104:384-92.
- Rossini M, Viapiana O, Ramonda R, et al. *Intra-articular clodronate for the treatment of knee osteoarthritis: dose ranging study vs hyaluronic acid*. *Rheumatology* 2009;48:773-8.
- Ebert R, Zeck S, Krug R, et al. *Pulse treatment with zoledronic acid causes sustained commitment of bone marrow derived mesenchymal stem cells for osteogenic differentiation*. *Bone* 2009;44:858-64.
- Dando TM, Wiseman LR. *Clodronate: a review of its use in the prevention of bone metastases and the management of skeletal complications associated with bone metastases in patients with breast cancer*. *Drugs Aging* 2004;21:949-62.
- Frediani B, Cavalieri L, Cremonesi G. *Clodronic acid formulations available in Europe and their use in osteoporosis. A review*. *Clin Drug Invest* 2009;29:359-79.
- Filipponi P, Cristallini S, Rizzello E, et al. *Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: Results of a long-term clinical trial*. *Bone* 1996;18:179-84.
- Clodronate. Summary of product characteristics.
- Muratore M, Quarta L, Calcagnile F, et al. *"Twice-a-month" clodronate 200 mg IM: a new dosing regimen and improved therapy adherence in the treatment of postmenopausal osteoporosis*. *Adv Ther* 2010;27:314-20.
- Walker P, Watanabe S, Lawlor P, et al. *Subcutaneous clodronate: a study evaluating efficacy in hypercalcemia of malignancy and local toxicity*. *Ann Oncol* 1997;8:915-6.
- Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, et al. *Intermittent intramuscular clodronate therapy:*

- a valuable option for older osteoporotic women. *Age Ageing* 2005;34:633-6.
- ²³ D'Amelio P, Muratore M, Tinelli F, et al. Effect of raloxifene and clodronate on bone density in postmenopausal osteoporotic women. *Int J Tissue React* 2003;25:73-8.
 - ²⁴ del Puente A, Scognamiglio A, Ito E, et al. Intramuscular clodronate in nonresponders to oral alendronate therapy for osteoporosis. *J Rheumatol* 2000;27:1980-3.
 - ²⁵ Frediani B, Falsetti P, Baldi F, et al. Effects of 4-year treatment with once-weekly clodronate on prevention of corticosteroid induced bone loss and fractures in patients with arthritis: evaluation with dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Bone* 2003;33:575-81.
 - ²⁶ McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D, et al. Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:135-41.
 - ²⁷ Muscoso E, Puglisi N, Mamazza C, et al. Antiresorption therapy and reduction in fracture susceptibility in the osteoporotic elderly patient: open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:97-102.
 - ²⁸ Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate once-weekly study group. *Ageing* 2000;12:1-12.
 - ²⁹ Chestnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Oral ibandronate vertebral fracture trial in North America and Europe (BONE) Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
 - ³⁰ Riis BJ, Ise J, von Stein T, et al. Ibandronate: A comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:1871-8.
 - ³¹ Bonabello A, Galmozzi MR, Canaparo R, et al. Long-term analgesic effect of clodronate in rodents. *Bone* 2003;33:567-74.
 - ³² Ernst DS, 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* 1997;13:319-26.
 - ³³ Rovetta G, Maggiani G, Molfetta L, et al. One-month followup of patients treated by intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27:77-81.
 - ³⁴ Muratore M, Canaparo R, Della Pepa C, et al. Bisphosphonates antalgic activity in recent vertebral fracture: a clodronate vs neridronate comparison [abstract]. *Osteoporosis Int* 2004;15 Suppl 1:S119.
 - ³⁵ Rovetta G, Monteforte P. Efficacy of disodium-clodronate in the management of joint pain in rheumatoid arthritis: six months open study. *Minerva Med* 2003;94:353-7.
 - ³⁶ Endo Y, Shibazaki M, Yamaguchi K, et al. Inhibition of inflammatory actions of aminobisphosphonates by dichloromethylene bisphosphonate, a non-aminobisphosphonate. *Br J Pharmacol* 1999;126:903-10.
 - ³⁷ de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
 - ³⁸ Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70mg compared with once-weekly risedronate 35mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141-51.
 - ³⁹ Ghinai V, Brandi ML. Clodronate: mechanisms of action on bone remodelling and clinical use in osteometabolic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1643-56.
 - ⁴⁰ Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:298-305.
 - ⁴¹ Bobba RS, Beattie K, Parkinson B, et al. Tolerability of different dosing regimens of bisphosphonates for the treatment of osteoporosis and malignant bone disease. *Drug Saf* 2006;29:1133-52.
 - ⁴² Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis: HORIZON Pivotal Fracture Trial. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
 - ⁴³ Hewitt RE, Lissina A, Green AE, et al. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood γ/δ T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 2005;139:101-11.
 - ⁴⁴ Bertoldo F, Pancheri S, Zenari, et al. Serum 25(OH)D level modulate the acute phase response associated to the first nitrogen containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res* 2010;25:447-54.
 - ⁴⁵ Lühse A, Künkele KP, Haiker M, et al. Pre-clinical evidence for nitrogen containing bisphosphonate inhibition of farnesyl biphosphonate (FPP) synthase in the kidney: implications for renal safety. *Toxicology in vitro* 2008;22:899-909.
 - ⁴⁶ Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:711-21.
 - ⁴⁷ Felsemberg D, Hoffmeister B, Amling M. Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Deutsches Arzteblatt* 2006;103:3078-81.
 - ⁴⁸ Sambrook P, Oliver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician* 2006;35:801-3.
 - ⁴⁹ Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:358-64.
 - ⁵⁰ Crépin S, Laroche ML, Sarry B, et al. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:547-54.
 - ⁵¹ Chennuru S, Koduri J, Bauman MA. Risk factors for symptomatic hypocalcemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J* 2008;38:635-7.
 - ⁵² Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
 - ⁵³ Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.