

# ONKOLOJİDE BİFOSFONAT KULLANIMININ RENAL GÜVENİLİRLİĞİ-BİFOSFONATLAR GERÇEKTE MASUM MU?

**Sevgi Şahin**

SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 01 Ağustos 2007 • Kabul Tarihi: 20 Ağustos 2007

## ÖZET

Böbrekler ve elektrolitler ile ilgili problemler malign hastalıkların seyri veya tedavisi ile ilişkili olarak, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, renal tubuler hastalıklar şeklinde geniş bir spektrumda görülebilir. Kemoterapötik ajanlar kadar non-kemoterapötik ajanlar da glomerul, tubul, interstisyum veya böbrek mikrodolaşımını etkileyerek, belirti vermeyen bir kreatinin yüksekliliğinden diyaliz ihtiyacı gösteren akut böbrek yetmezliğine kadar giden klinik bir tabloya yol açabilir. Söz konusu komplikasyonlar sıklıkla önlenemez ve geri çevirilebilir olmaları nedeni ile çok önemlidir. Bifosfonatlar güçlü anti-resorptif etkileri ile metastatik kemik hastalığı tedavisinde ideal olan non-kemoterapötik ilaçların değerli bir grubudur. Malign hastalıkların iskelet sistemi ile ilgili komplikasyonlarında yaygın olarak kullanılırlar. Kanser hastalarında genişletilmiş indikasyonlarla kullanımları ve etkinliklerine ilave olarak tedavi sırasında gelişen böbrek yetersizliği vakaları bildirilmesi nedeni ile nefrotoksik etkilerinin dikkatle irdelenmesi gerekir. Görülme sıklığı ve kemik metastazı potansiyeli göz önüne alındığında, bifosfonat kullanımında meme kanseri ayrı bir önem taşır. Malign hastalık seyrinde veya tedavisi sürecinde gelişen böbrek yetersizliği günümüzde önemli bir komplikasyon olarak durmaktadır. Söz konusu komplikasyonun önlenemez olması nedeni ile, risk taşıyan ilaçların bilinmesi, hasta bazında yaşanabilecek istenmeyen etkileri en aza indirecek, hastanın daha ileri onkolojik tedavi almasına olanak sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler:** nefrotoksisite, bifosfonat, malignite

## A NEPHROLOGIST'S VIEW TO RENAL SAFETY OF BISPHOSPHONATES

### ABSTRACT

A variety of renal diseases and electrolyte disorders may be associated with malignancy or its treatment. The spectrum of disease in this setting includes acute renal failure (ARF), chronic renal failure, and tubular disorders.

Chemotherapeutic agents as well as non-chemotherapeutic drugs can affect the glomerulus, tubules, interstitium or the renal microvasculature, with clinical manifestations that range from an asymptomatic elevation of serum creatinine to acute renal failure requiring dialysis. Fortunately, these complications are often preventable or reversible with prompt diagnosis and treatment.

Bisphosphonates are a valuable class of non-chemotherapeutic drugs with potent anti-resorptive actions that make them ideal for treating metastatic bone disease. And they are widely used to treat skeletal complications of malignancy. Expanding indications for use in cancer patients warrant careful review of the renal toxicities associated with this medication class. In addition to their efficacy, renal insufficiency during bisphosphonate therapy were reported. In considering its incidence rates and skeletal metastasis potential, breast cancer is particularly important for this subject.

Renal failure remains an important complication of cancer and its treatment. The spectrum of cancer-associated renal disease has changed in the past 20 years, in large part as a result of the use of newer chemotherapy regimens. Early diagnosis and treatment of renal failure is vital—both to improve renal outcomes and to ensure that patients are best prepared for further oncologic treatment. Close cooperation with oncology colleagues is essential to improve outcomes in these complex patients.

**Key words:** nephrotoxicity, bisphosphonates, malignancy

**M**align hastalıkların seyrinde böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmesi çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir (Tablo 1). Malign hastalığın böbreği infiltre etmesi, tümörün üriner sisteme basısı, neoplastik hücre yıkımının artması sonucu gelişen tümör lizis sendromu, malignite zemininde gelişen hiperkalsemi, kemoterapötik ajanların böbrek üzerine yan etki potansiyelinin yüksekliği; malign hastalık seyrinde gelişen böbrek fonksiyon

bozukluğu nedenlerine örnek olarak sayılabilir. Bunlar arasında ilaç yan etkilerine bağlı olarak gelişen böbrek problemleri müdahale edilebilir hatta, önlenemez olmaları nedeni ile önemlidir.

İlaçlara bağlı nefrotoksisite gelişiminde ilaca ait faktörlerin rolü olduğu kadar, hastaya ait özellikler de önem taşır. Hastanın yaşı,

**Tablo 1.** Malign hastalıkların seyrinde gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu nedenleri

İlaç Nefrotoksitesisi:
Kemoterapi ilaçları
Antimikrobiyal ilaçlar
Antibakteriyel (Örn: Aminoglikozidler)
Antifungal (Örn: Amfoterisin B)
Antiviral (Örn: Sidofovir)
Malign hastalığın kendisine bağlı etkilenmeler:
Multiple myelomada böbrek etkilenmeleri
Renal hücreli karsinom
Lenfoma böbrek tutulumu
Kitle etkisine bağlı obstrüksiyon
Tümör lizis sendromu
Hiperkalsemiye ve hiperkalsemi tedavisine bağlı böbrek etkilenmeleri
Kemik iliği nakli sırasında gelişebilen böbrek fonksiyon bozuklukları
Paraneoplastik sendrom- Glomerulopatiiler

serum albumin düzeyi ve komorbid durumu (hipertansiyon, diyabet, böbrek hastalığı öyküsü vb) hastaya ait faktörler olarak sayılabilir. İlaçlara bağlı gelişen nefrotoksik etkiler böbrek yetersizliği geliştirmesi dışında pek çok böbrek hastalığını da taklit edebilir. Hiponatremi, hipomagnezemi, Fanconi sendromu gibi tübüler fonksiyon bozuklukları görülebileceği gibi, proteinüri, ilerleyici renal yetmezlik gibi glomerüler ve interstisyel hasarlanma ile de sonuçlanabileceği hatırlanmalıdır.

Hastaneye yatırılarak veya ayaktan tedavi edilen akut böbrek yetersizliği olgularının yaklaşık %10'undan ilaç nefrotoksitesisi sorumludur (1). Buna karşın ilaç toksisitesini öngörmek, ilaç doz ayarlaması yapmak sanıldığı kadar kolay değildir. Serum kreatinin ve/veya üre düzeyleri, böbrek fonksiyonunu göstermek açısından çoğu kez yeterli değildir. Kas kitlesi azalmış, malnütrisyonlu hastalarda, yaşlılarda, çocuklarda ve kadınlarda kreatinin düzeyi böbrek hasarını olduğundan az gösterir. Dolayısı ile, hastada renal yan etki veya takip göstergesi olarak sadece serum kreatinin düzeyinde yükselme olmasının beklenmesi hatalı bir yaklaşım olacaktır. Bu nedenle serum kreatinin düzeyi ile birlikte 24 saatlik idrar örneğinde kreatinin klirensi veya MDRD/Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan klirens ile takip edilmesi çok daha akılcıdır (2).

Onkoloji pratiğinde ilaç nefrotoksitesisi uzun yıllardır bilinen ve üzerinde önemle durulan bir konudur. Sisplatin, Karboplatin, İfosamid, Metotreksat gibi kemoterapi ilaçlarının neden olacağı böbrek problemleri klinisyenler tarafından bilinmektedir. Bununla birlikte onkolojide yaygın kullanım alanı bulan ve son yıllara kadar masum kabul edilen bifosfonatların irdelenmesi faydalı olacaktır.

**Tablo 2.** Bifosfonatların renal güvenlik profil farklılıkları

	<i>İbandronat</i>	<i>Zoledronik asit</i>
Proteine bağlanma	%87	%56
Renal doku yarılanma ömrü (gün)	24	150-200
LLD/renal LOEL faktörü*	25	33
Renal toksisite	3 hafta aralıklı doz uygulamasında kümülatif toksisite yok	3 hafta aralıklı doz uygulamasında kümülatif toksisite

\*LLD: en düşük letal doz  
LOEL: gözlenen en düşük etkinlik düzeyi

Onkolojide bifosfonatlar gerek hiperkalsemi tedavisinde gerekse metastatik kemik hastalığı ile seyreden meme kanseri ve multiple myeloma gibi tümörlerin neden olduğu iskelet sistemi ile ilintili morbiditeyi azaltmada yaygın olarak kullanılırlar (3)

Kemik tutulumu metastatik kanserlerin seyrinde sıklıkla görülen önemli bir komplikasyondur. Malign hastalığın türüne göre değişmekle birlikte; multiple myeloma hastalarında %95, meme ve prostat kanserinde %75, primer akciğer, kolon ve böbrek tümörlerinde ise %15-40 oranında kemik tutulumu görülmektedir (4,5). Kadınlarda en sık görülen kanser ve 40-55 yaş arasındaki kadınlarda en sık ölüm nedeni olan meme kanseri; sıklığı ve iskelet sistemi etkileri ile birlikte değerlendirildiğinde ayrı bir önem taşır (6).

Metastatik kemik hastalığı; şiddetli ağrılar, immobilizasyon ve kemik fraktürlerine yol açarak morbiditeyi arttırmakla birlikte, hayatı tehdit eden hiperkalsemiye neden olan kronik bir durumdur. Bu nedenle, tedavi uzun süreli etkin bir palyasyon ve ilaç güvenilirliğini sağlamalıdır.

Metastatik kemik lezyonlarında bifosfonatlar standart tedavi seçeneğidir.

Oysa ki, bu ilaç grubunun etkinliğini gösteren yeterli çalışma olmasına karşın güvenilirlikleri ile ilgili veriler sınırlıdır. Yetmişli yılların sonlarında, bifosfonatların litik kemik lezyonlarında kullanımı gündeme gelmiş, yan etkileri ile ilgili literatür ise ancak kullanımının üzerinden yirmi yıl geçtikten sonra oluşmaya başlamıştır (7, 8)

Bifosfonatların renal toksisitesinin görülmesinde altta yatan primer malign lezyonun önemi tartışmalıdır. Zoledronik asit kullanımı ile görülen böbrek yetmezliği olgularının rapor edildiği geniş seride, multiple myelomadan sonra meme kanserinin, ilaç kullanımına bağlı böbrek yetmezliği gelişmesinde ikinci sırada yer alması dikkat çekicidir (9). Multiple myelomada bifosfonatlara bağlı renal toksisitenin sık görülmesi veya sık rapor edilmesi; ilaçtan ziyade, 'myeloma

**Tablo 3.** Pamidronat ve Zoledronik asit ile ilişkili böbrek komplikasyonlarının bildirildiği yayınlar

	<i>n</i>	<i>Tanı (n)</i>	<i>Yüksek doz ile tedavi* (n)</i>	<i>Tedavi başlangıcı ile komplikasyon görülme zamanı arasındaki süre</i>	<i>Böbrek yetmezliği görülen hasta sayısı</i>
<b>Pamidronat</b>					
Markowitz ve ark. 2000	7	Myeloma (5); Meme ca (1)	var (5)	15-48 ay	6
Van Doorn ve ark. 2001	1	Meme ca	yok	11 ay	1
Desikan ve ark. 2002	5	Myeloma (5)	Yes (5)	11-48 ay	2
Lockridge ve ark. 2002	1	Langerhan's histiocytosis	No	11 ay	1
Markowitz ve ark. 2002	1	Myeloma	Yes	19 ay	1
Banerjee ve ark. 2003	1	Hiperkalsemi	Yes	1 hafta	1
Buyschaert ve ark. 2003	1	Hiperparatiroidizm	Yes	10 ay	1
Barri ve ark. 2004	5	Myeloma (4); Meme ca (1)	Yes (2)	4-41 ay	3
Smetana ve ark. 2004	1	MGUS	yok	20 ay	1
Kunin ve ark. 2004	1	Myeloma	yok	40 ay	1
<b>Zoledronik asit</b>					
Jones ve ark. 2002	3	Myeloma	yok	3 ay	3
Chang ve ark. 2003	72	Myeloma (42), solid tümörler(22), Diğerleri (8)	belirtilmemiş	1-242 gün	72
Markowitz ve ark. 2003	6	Myeloma (5), Paget's hast. (1)	yok	3-9 ay	6
Tanvetyanon, Choudhury,2004	1	Carcinoid tümör	yok	2 ay	1
Munier ve ark 2005	7	Myeloma (2), solid tümörler (5)	yok	1-120 gün	7

\*Pamidronat ile tedavi >90 mg veya zoledronik asit >4 mg/3-4hafta  
~Böbrek fonks bozukluğu serum kreatinin düzeyinde en az 0.5 mg/dl artış (başlangıç düzeyi <1.4 mg/dl ise) veya artış 1 mg/dl (başlangıç düzeyi >=1.4 mg/dl) ise.

böbreği' olarak adlandırılan durum nedeni ile bu grup hastaya diğerlerine göre daha fazla odaklanmaktan kaynaklanabilir.

Birinci ve ikinci jenerasyon intravenöz bifosfonatlar (örn: etidronate, clodronate) hızlı uygulamada renal tubuluslarda kalsiyum-bifosfonat kompleksleri halinde çökerek renal toksisiteye yol açarlar. İkinci jenerasyon bifosfonat olan Pamidronat'a ait yan etkiler, 1. jenerasyon bifosfonatlar ile karşılaştırıldığında görece olarak daha az görülmele birlikte, böbrek toksisitesi olgularının hemen hepsi ağır proteinüri ile ortaya çıkmış, az sayıda hastada ilaç kullanımını takiben 1. hafta içinde ve ağır proteinüri olmaksızın böbrek yetersizliği görülmüştür (10,11). Nefrotik sendrom zemininde böbrek yetersizliği görülen hastalarda prognoz kötü seyretmiş, renal yetersizlik kronikleşmiştir.

Bu durum, yüksek doz pamidronat'ın tubuler ve podosit epiteliyal hücre toksisitesine neden olması ile açıklanmaktadır (12). Önce proksimal tubuler hasar gelişir ve bunun sonucunda pamidronatın aktif tubuler sekresyonu bozulur ve yarılanma ömrü uzar . Bu nedenle pamidronat kullanımında renal hasarlanma riskini azaltmaya yönelik tedbir olarak, uzun infüzyon süresine ilave olarak, her uygulama öncesinde düzenli serum kreatinin düzeyi takibi yapılması, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya nefrotoksite potansiyeli olan ajanlarla birlikte kullanılmaması önerilmektedir (13).

Etkinliği daha az olan eski jenerasyon bifosfonatların yanında, son yıllarda Zoledronik asit ve İbandronat gibi potent 3. jenerasyon amino-bifosfonatlar klinik kullanıma girmiştir. Hiperkalsemi ve metastatik kemik lezyonlarının etkin tedavisinin yanında, preklinik

çalışmalarla tümör hücreleri üzerine apoptotik etkileri gösterilen bu ajanların onkoloji pratiğinde yeni ufuklar açacağı öngörölmektedir. Etkinliği yüksek olan bu ajanlardan Zoledronik asit ile ilgili olarak da bildirilmiş ciddi renal yan etkiler mevcuttur. Pamidronat ve Zoledronik asit ile ilişkili böbrek komplikasyonlarının bildirildiği yayınlar Tablo 3'te özetlenmektedir.

Zoledronik asit ile ilişkili böbrek yetmezliğine ait en geniş seri 72 hastayı kapsamaktadır. Komplikasyon ilk infüzyondan ortalama 2 ay sonra tanımlanmıştır. On sekiz hastada (%25) ise tek infüzyondan sonra renal yetmezlik gelişmiş ve ilk infüzyondan ortalama 10 gün sonra tanımlanmıştır (9). Uzun dönem izlemde hastaların %38'inde diyaliz ihtiyacı gelişmiş, geri kalanında kreatinin yüksekliği aynı seviyede devam etmiş, bazal düzeye inmemiştir. Az vakalı iki ayrı çalışmada, ilaç kesilmesini takiben birkaç günden- 4 aya kadar değişen bir süre sonra serum kreatinin düzeylerinin tedavi öncesi değerlere döndüğü bildirilmektedir (14,15). Zoledronik asit ile ilişkili böbrek yetersizliği görölen hastaların böbrek biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde; ışık mikroskopisinde tipik olarak akut tubuler nekroz, elektron mikroskopide osteoklastlarda göröldüğü gibi tubuler hücrelerde fırçamsı kenar kaybı görölmüştür (14).

Zoledronik asitin 8mg dozunun değerlendirildiği Faz III çalışmalar renal toksisite derecesinin yüksekliği nedeni ile durdurulmuş, renal hasarlanma yüksek doz ve kısa infüzyon süresi ile ilişkilendirilmiştir(16,17). Akut böbrek yetersizliği insidansı %9-13 oranında bildirilmiş ve olguların renal patolojisinde interstisyel nefrit olmaksızın diffuz tubuler atrofi saptanmıştır. Hemodiyaliz ihtiyacı gösterecek ölçüde böbrek yetersizliği, tubuler nekroz ve hatta renal komplikasyonlara bağlı gelişen ölümler nedeni ile Zoledronik asitin renal fonksiyon bozukluğu ciddi olan (kreatinin klirensi <30ml/dk) hastalarda kullanılmaması, nefrotoksik ilaç rejimleri alan hastalara başlanmaması, her ilaç uygulamasından önce kreatinin kontrolü yapılması, orta derecede böbrek yetersizliği olan (kreatinin klirensi 30-60ml/dk) hastalarda kademeli doz azaltımına gidilmesi önerilmektedir (13).

## Kaynaklar

1. Henrich WL. Nephrotoxicity of several newer agents. *Kidney Int*, 2005; Vol 67, Suppl 94:107-109.
2. Balla J. The issue of renal safety of Zoledronic Acid from a Nephrologist's Point of View. *The Oncologist*, 2005; 10:306-308.
3. Shenhong Wu, William L Dahut, James L Gulley, The use of bisphosphonates in cancer patients, *Acta Oncologica*, 2007;46:581-591).
4. Roodman GD, Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350:1655-1664.
5. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:165-176.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007; *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43.
7. van Breukelen FJ, Bijvoet OL, van Oosterom AT. Inhibition of osteolytic bone lesions by (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (A.P.D.). *Lancet*. 1979;1(8120):803-5).

Renal toksisite iv bifosfonatların 'grup etkisi' değerildir (13). Preklinik ve klinik çalışmalar bifosfonatların renal güvenlik profillerinin farklı olduğunu göstermiştir (18). (Tablo 2).

Zoledronik asitin renal doku yarılanma ömrünün uzun olması, ve böylelikle böbreğin tamir süreci için yeterli zaman bırakmaması, kümülatif renal toksisitesini açıklar.

Faz III çalışmalarında İbandronat ile plasebo arasında ise renal toksisite açısından fark gösterilmemiştir (19, 20). Üçüncü jenerasyon amino-bifosfonat olan İbandronat uzun dönemde etkinliği ile birlikte, güvenilirliği de kanıtlanmış bir tedavi seçeneği olarak gündemdedir (13). Renal hasarlanım göstergeleri olarak serum kreatinin düzeyi, kreatinin klirensi tayini gibi yöntemlere ilave olarak mikroalbuminüri,  $\alpha$ -mikroglobulin, N-asetil- $\beta$ -D- glukozaminidase gibi renal fonksiyona yönelik daha duyarlı göstergelerin takibi ile yapılan klinik çalışmalarda da renal güvenilirliği gösterilmiştir (21). İbandronat'ın renal güvenilirliği nedeni ile her uygulama öncesinde renal fonksiyon takibine gerek yoktur (13). Buna ilave olarak nefrotoksisite potansiyeli yüksek olan ilaçlarla (sinerjistik etki göstermediğinden) birlikte doz ayarlamasına gerek olmaksızın kullanım kolaylığı sağlaması, hem hasta hem de klinisyen için önemli avantajlar yaratmaktadır. Özellikle ileri yaşta, hipoalbuminemik veya komorbiditesi olan hasta gruplarında bifosfonat indikasyonu olduğunda İbandronat ilk tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

İleri evre tümörlerde tedavi ile yaşam kalitesinin uyumlu olması amaçtır. Oysa, malign hastalık seyrinde veya tedavisi sürecinde gelişen böbrek yetersizliği günümüzde önemli bir komplikasyon olarak durmaktadır. Söz konusu komplikasyonun önlenabilir olması nedeni ile, risk oluşturabilecek ilaçlar bilinmeli ve tedavi bireyselleştirilmelidir. Bu yaklaşım, hasta bazında yaşanabilecek yan etkileri ve morbiditeyi en aza indirecek, hastanın daha ileri onkolojik tedavi almasına olanak sağlayacaktır.

8. Cal JC, Daley-Yates PT. Disposition and nephrotoxicity of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD), in rats and mice. *Toxicology*. 1990 Dec 17;65(1-2):179-97).
9. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349(17): 1676-1679 (discussion pp 1676-1679).
10. Desikan R, Veksler Y, Raza S, et al: Nephrotic proteinuria associated with high dose Pamidronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 119: 496-499,2002.
11. Banerjee D, Asif A, Striker L et al. Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: the postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(5):E18.
12. Bari YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, et al: Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004; Vol 65, 634-641.
13. Von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *The Oncologist*,2005; 10(suppl 1):19-24.

14. Markowitz GS, Fine PL, Stack J et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64:281–289.
15. Tanvetyanon T, Choudhury AM. Hypocalcemia and azotemia associated with zoledronic acid and interferon alfa. *Ann Pharmacother* 2004; 38:418–421.
16. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan 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* 2003; 21:3150-3157.
17. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-882.
18. Body JJ, Pfister T, Bauss F. Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *The Oncologist*, 2005; 10(suppl 1):3-7).
19. Bell R, Diel IJ, Body JJ et al. Renal safety of ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer: phase III trial results. *EJC Suppl* 2004;132.
20. Body JJ, Diel IJ, Tripathy D, et al. Intravenous ibandronate does not affect time to renal function deterioration in patients with skeletal metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur J Cancer Care* 2006; 15:299-302.
21. Neugebauer G, Köhler W, Akinkunmi L, et al. Influence of peak ibandronic acid concentrations after 6mg iv administration with shortened infusion time (15 and 30 minutes ) on renal safety in man. Abstract 486. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 20: 122A.2001).

---

#### **İletişim**

Sevgi Şahin  
Tel : 0(216) 566 40 00  
E-Posta : sevgisahin66@yahoo.com