

# BİSFOSFONATLARIN KULLANIMI: KILAVUZLAR IŞIĞINDA GÜNCELLEME

Levent Ündar

Akdeniz Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

**B**isfosfonatların multipl miyelomdaki rolleri üzerine kanıt-dayalı ilk kılavuz 2002 yılında Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) tarafından yayımlanmış ve 2007 yılında da çene osteonekrozunu da kapsayacak bir şekilde güncellenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) Clodronat ruhsatlı olmadığından ASCO önerileri pamidronat ve zoledronik asidi içermektedir.

ASCO' nun 2002 kılavuzu temel alınarak **Mayo Klinik'** in hazırlamış olduğu kılavuz ve buna yanıt/katkı olarak Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (International Myeloma Working Group (IMWG))' nun görüşleri ile "National Comprehensive Cancer Network (NCCN)" ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (European Society of Medical Oncology (ESMO)) önerileri de bulunmaktadır. En kapsamlı olan ASCO-2007 kılavuzundaki öneriler aşağıda özetlenmeğe çalışılmış ve varsa diğer kılavuzlardaki farklı görüşler (*italik olarak*) belirtilmiştir.

## Litik kemik lezyonları veya osteopeniye bağlı vertebra kompresyon kırıkları (düz film ya da diğer görüntüleme yöntemleri ile):

- Pamidronat (intravenöz 90 mg, en az iki saat infüzyon) veya Zoledronik asit (4 mg, en az 15 dakika infüzyon)
- Uygulama her **3-4 haftada bir**
- Zoledronik asit ile çene osteonekrozu pamidronata göre 9.5 kat daha riskli
  - o bu nedenle hastalar pamidronatı yeğleyebilirler
- Clodronat (oral ya da IV) alternatif bir bifosfonat (ABD dışında hemen tüm dünyada ruhsatlı)
- Zoledronik asit, pamidronatla kıyaslandığında kemik komplikasyonları (hiperkalsemi dahil) gelişimi riskinde ek bir %16 azalma sağlıyor.  
(*Mayo Klinik pamidronatı zoledronik aside yeğ tutuyor. Ancak zoledronik asit kullanan hastalarda pamidronata dönüşümü savunmuyor; bu kararı hekime burakıyor.*)

## İzlem:

- Zoledronik asit ve pamidronat renal bozukluğa neden olabilir;
  - o hastaların yaklaşık %12' sinde ve özellikle önceden de renal sorunu olan ve çok sayıda tedavi almış hastalarda daha sık
  - o diyaliz gereksinimi olan böbrek yetmezliğine dek ilerleyebilir.
  - o Böbrek biyopsilerinde "collapsing" glomerulopati, fokal segmental glomeruloskleroz ve toksik akut tubuler nekroz bildirilmiştir.
  - o ilaç kesildikten sonra renal bozukluk gerilese bile tümüyle düzelemeyebilir.
- Önceden **hafif ila orta derecede renal bozukluğu olan hastalarda** (kreatinin klirensi 30-60 mL/dak) **zoledronik asit dozu düşürülmelidir.**
  - o infüzyon süresi ve verilmiş aralığında değişikliğe gerek yok
- Daha **ağır renal yetmezliği olan hastalarda zoledronik asit kullanılmamalıdır.**
- Yaygın kemik hastalığı olan **ağır böbrek yetmezlikli hastalarda** (serum kreatinin > 3 mg/dL veya kreatinin klirensi < 30 mL/dak) **pamidronat** uygulanabilir (infüzyon süresi en az 4-6 saat). Bu durumda başlangıç dozu düşürülebilir (kılavuzda kesin bir doz önerisi olmayıp klinisyene bırakılıyor.)
- Pamidronat için 2 saatten, zoledronik asit için 15 dakikadan kısa infüzyon sürelerinden kaçınılmalıdır.
- Her uygulama öncesi serum kreatinin düzeyi görülmelidir. Başka bir nedene bağlanamayan bir renal bozulma ortaya çıkarsa her iki ilaca da ara verilmelidir. Serum kreatinin düzeyi başlangıç değerinin %10' u içerisine dönünce yeniden aynı dozda başlanabilir.
- Serum kalsiyum, elektrolitler, fosfat, magnezyum ve hemoglobin/hematokrit düzenli olarak izlenmelidir (izlenme aralığı ile ilgili bir öneri yok).
- Her 3 ila 6 ayda bir albuminüri varlığı araştırılmalıdır.



Başka bir nedene bağlı olmayan >500 mg/24 saat düzeyinde bir albuminüri varlığında böbrek sorunu düzelinceye dek ilaç kesilmelidir. Proteinüri eski düzeye döndükten/düzeldikten sonra da bu hastalar 3-4 haftada bir 24 saatlik proteinüri ve idrar protein elektroforezi ile izlenmeli ve pamidronat en az 4 haftada bir ve en az 4 saatte infüze edilmelidir.

o Bu konuda zoledronik asit için fazla bilgi olmamakla birlikte en az 30 dakikalık infüzyon önerilmektedir.

- Önceden böbrek bozukluğu olan hastalar için doz önerileri (kreatinin klirensine göre 3-3.5 mg) ilacın prospektüsüne eklenmiştir (Ocak 2005). (Pamidronat için yok).

#### Tedavi Süresi

- Bisfosfonatların **aylık uygulama** ile **2 yıl** sürdürülmesi önerilmektedir.
- İki yıldan sonra yanıtı ya da stabil hastalığı olan (plato faz) hastalarda ilaç kesilebilirse de kesin bir öneri olmayıp hastayı izleyen hekimin kararına bırakılmaktadır.
- Hastalığın yeni bir kemik olayı ile relapsı durumunda bisfosfonat tedavisi yeniden başlanmalıdır.

(Mayo Klinik, 2. yıldan sonra miyelom tedavisi devam eden hastalarda bisfosfonat verilme aralığının 3 ayda bir indirilmesini öneriyor.)

(IMWG ise, transplantasyon ya da yeni tedavilerle tam ya da çok iyi kısmi yanıt alınan ve aktif kemik hastalığı olmayan hastalarda bir yıldan fazla sürdürülmesine gerek görmüyor. Çok iyi kısmi yanıtta daha az yanıtı ya da aktif kemik hastalığı olanlarda ise devam edilmesini öneriyor. Bu durumda da ikinci yılın sonunda aktif kemik hastalığı yoksa kesilmesini öneriyor. Aktif kemik hastalığı hala devam ediyorsa 2. yıldan sonra bisfosfonata devam edip etmemeye kararını hastayı izleyen hekime bırakıyor ve devam edilecekse bu durumda pamidronat ya da clodronatın yeğlenmesini söylüyor. Keza yeni kemik hastalığıyla birlikte relaps olgularında da pamidronat ya da clodronatın başlanmasını uygun görüyor.)

#### Osteopenili (Non-litik) miyelom hastaları (kemik mineral dansite ölçümü ve normal düz radyografiler sonucuna göre):

- Bisfosfonatlar başlanmalıdır.  
(Mayo Klinik: Düz film ya da kemik dansite ölçümleri normal ise bisfosfonat başlanmasını önermiyor. IMWG ise bu hastalarda MR, CT ya da PET-CT çekilmesini öneriyor. Tüm bunlar normal olsa bile eğer hastada aktif miyelom varsa bisfosfonatların verilebileceğini belirtiyor.)

#### Soliter Plasmasitoma, "Smoldering" ya da "İndolent" miyeloma hastaları (gösterilmiş litik lezyon yok):

- Bisfosfonat başlanması önerilmemektedir.  
(*"Smoldering" myelom için Mayo Klinik ve NCCN klinik araştırma amaçlı kullanılabileceğini söylüyor. NCCN bu hastalara yıllık iskelet taraması öneriyor; kemik dansitometri ve metabolik çalışmaları klinik araştırma kapsamında değerlendiriyor.*)

#### Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati "Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)" hastaları:

- Bisfosfonat başlanması önerilmemektedir.

#### Biyokimyasal belirteçler (N-telopeptid, kemiğe-özümlü alkalin fosfataz vd.)

- Bisfosfonat kullanımını takip etmek amacıyla adı geçen biyokimyasal belirteçlerin ölçümü önerilmemektedir.

#### Ağrı kontrolü (kemik tutulumuna bağlı)

- Bisfosfonatlar önerilmektedir.

#### Çene osteonekrozu

- Bir yan-efekt olarak kılavuza yeni eklenmiştir.
- Sık olmamakla birlikte (%1-11) intravenöz bisfosfonatların potansiyel olarak ciddi bir komplikasyonudur.
- Nedeni tam bilinmemektedir; çoğunlukla diş çekimi ya da invazif bir dental girişimden sonra ortaya çıkar.
- **Zoledronik asit pamidronata göre daha fazla risk taşımaktadır (9.5 kat).**
- Risk, kullanım süresiyle kümülatif olarak artar.
- Bisfosfonat tedavisine başlanmadan önce hastalar ayrıntılı bir diş muayenesinden geçirilmeli ve gerekli tedaviler yapıp koruyucu önlemler alınmalıdır.  
**Önlem tedaviden daha önemli** bir yaklaşımdır.
- Aktif oral enfeksiyonlar tedavi edilmeli ve enfeksiyon kaynağı olabilecek nedenler uzaklaştırılmalıdır.
- Bisfosfonat tedavisi altındayken mükemmel bir ağız hijyeni devam ettirilmeli ve olası olduğunca invazif dental işlemlerden kaçınılmalıdır.

(Mayo Klinik:

o bisfosfonat başlandıktan sonra da en az yılda bir kez diş hekimi muayenesi

o Diş çekimi gerekiyorsa bunu deneyimli bir ağız ve çene cerrahının yapması

- o Böyle bir işlemde en az bir ay önce bisfosfanatın kesilmesi ve işlemde sonra yara iyileşmesi tamamlanıncaya dek yeniden başlanmaması)

### Diğer yan etkiler

- Miyalji, artralji, grip-benzeri belirtiler ve ateş
- Genellikle pamidronatın ilk ve/veya ikinci infüzyonundan sonra görülür; ilacı kesme endikasyonu değildir.

### Kaynaklar

1. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25:1-9.
2. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047-53.
3. Durie BGM. Use of bisphosphonates in multiple myeloma: IMWG response to Mayo Clinic consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007;82:516-7.
4. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005;16(suppl 1): 145-7.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma Version 1.2007. National Comprehensive Cancer Network, Inc.
6. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: A single centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-3.
7. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87.
8. Rosen LS, 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*. 2003;98:1735-44
9. Bujanda DA, Sarmiento UB, Suarez MAC et al. Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Ann Oncol* 2007;18:556-60.
10. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004;65:634-41.
11. Chang JT, Gren L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Eng J Med* 2003;349:1676-9.
12. Kunin M, Kopolovic J, Avigdor A et al. Collapsing glomerulopathy induced by long-term treatment with Standard-dose pamidronate in a myeloma patient. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:723-6.
13. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003;64:281-9.
14. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2006;108:3289-94.

- Oküler yan etkiler (unilateral ya da bilateral sklerit) enderdir ve genellikle infüzyondan 6 saat ila 2 gün sonra ortaya çıkar. İlaç yeniden verildiğinde yineleyebilir.

SONUÇ: "İyi bir kılavuzun hazırlanması karmaşık bir süreçtir. (R. Steinbrook, 2007)". Kılavuzlar çok önemli başvuru kaynakları olmakla birlikte sonunda birer "rehber / yol gösterici" dirler. Hekimler her hastayı ayrı bir olgu olarak değerlendirmeli ve o olgu için o andaki en doğru olanı kendi bilgi ve deneyimlerinin süzgecinden geçirerek uygulamalıdır.

15. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma Myeloma Aredia Study Group. *N Eng J Med* 1996;334:488-93.
16. Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945-52.
17. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104: 83-93.
18. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
19. Woo SB, Hellstein JW, Kamlar JR. Narrative (corrected) review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
20. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:7-14.
21. Bamias A, Kastiris E, Bania C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol*
22. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968-71.
23. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Eng J Med* 2005;353:99-102.
24. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, et al. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;62:148-52.
25. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:356-360.
26. McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA et al. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113:1035-43.
27. Laakso M, Lahtinen R, Virkkunen P, Elomaa I. Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994;87:725-9.
28. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Eng J Med* 2003;348: 1187-8.
29. Steinbrook R. Guidance for guidelines. *N Eng J Med* 2007;356:331-3.

