

Bifosfonatlar ve Gastrointestinal Sistem

Reskan ALTUN¹, Ali ÖZDEN²

Medicana International Ankara Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Uzmanı, Ankara
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bölümü Emekli Öğretim Üyesi, Ankara

Osteoporoz düşük kemik mineral dansitesi ile karakterize yaygın bir iskelet sistemi hastalığıdır. Dünya genelinde 200 milyondan fazla insanın osteoporozu olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın morbidite ve mortalitesini arttıran en önemli komplikasyonu kalça ve omurga kırıklarıdır (1,2). Özellikle kadınlarda postmenapozal osteoporozun tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar bifosfonatlardır (3). Osteoporoz haricinde malign hiperkalsemi, Paget hastalığı, osteogenesis imperfecta ve multiple myelom gibi hastalıklarda da bu grup ilaçlar kullanılmaktadır. Birçok klinik çalışma ile güvenli ilaçlar oldukları gösterilmesine rağmen son zamanlarda, uzun süreli ve yaygın kullanımları sonucu, giderek artan sayılarda vaka takdimleri halinde önemli yan etkileri bildirilmektedir. Atrial fibrilasyon, renal toksisite, hipokalsemi, çene kemiğinde osteonekroz, atipik femur kırıkları, oküler inflamasyon ve kronik kas-iskelet sistemi ağrıları bildirilen yan etkilerden bazılarıdır (4). Özellikle alendronatın kullanıma girmesi sonrası bu grup ilaçların gastrointestinal intoleransa yol açtığı bildirilmiştir (5). Son zamanlarda başta özofagus kanseri olmak üzere sindirim sistemi kanserleri ile ilişkili olabilecekleri iddia edilmektedir (6).

Bifosfonatlar 1800'lü yılların ortalarında keşfedilmiştir. Kalsiyum ve magnezyum gibi iki değerli katyonlar ile fiziksel-kimyasal kompleks oluşturma özelliklerinden dolayı kireç çözücü olarak kullanıla gelmişlerdir. Bu grup ilaçlar 1960'ların sonlarında metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (7). Bifosfonatlar inorganik pirofosfat analoglarıdır. İnorganik pirofosfat plazma, idrar ve sinoviyal

sıvı gibi vücut sıvılarında doğal olarak bulunur. Yumuşak doku kalsifikasyonunun endojen inhibitörüdür ve kemik mineralizasyonunu düzenler. İnorganik pirofosfat iki fosfat grubunun bir oksijen atomu ile bağlanması ile oluşur. Bifosfonatlarda ise oksijen atomu yerine karbon atomu bağlantısı sağlar. Bu yapı molekülün kimyasal ve enzimatik hidrolize dirençli olmasına neden olur. Bu özelliği oral alındığında absorbe edilmesine olanak tanır (8). İdeal şartlarda oral alınan ilacın %1'i absorbe edilir. İki değerli katyonları içeren gıdalar ile kullanımı absorbe edilmesini tamamen engeller. Sistemik olarak metabolize edilmezler. Yarıya yakını osteoklastik kemik resorpsiyonunun olduğu kemik yüzeyine bağlanırken diğer yarısı ise böbreklerden atılır. Endositoz ile osteoklastların içerisine girerler. Osteoklastların resorptif fonksiyonlarını engeller ve bu hücrelerde apoptozu hızlandırır (7).

İlk jenerasyon bifosfonatlar nitrojen içermez. Etidronat, clodronat ve tiludronat ilk jenerasyon bifosfonatlarıdır. Hücre içerisinde ATP analoglarına metabolize olurlar ve ATP bağımlı enzimleri inhibe ederek osteoklast apoptozisine yol açarlar. İlk jenerasyon ilaçların aksine günümüzde kullanılan ikinci jenerasyon ilaçlar nitrojen içerirler. Pamidronat, alendronat, risedronat ve zolendronat nitrojen içeren bifosfonatlarıdır. Farnesil difosfat sentaz enzimini inhibe ederek etki gösterirler (9). Gastrointestinal (Gİ) yan etkilerin bu enzim ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Özofagus skuamöz epitelinin "insan epidermal keratinositleri" ile modellediği in vitro çalışmada, alendronat ve risedronatın klinik dozlarda keratinositlerin büyümesini apoptozisi uyarmadan inhibe ettiği

Tablo 1. Nitrojen içeren bifosfonatların Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nden onay almış endikasyonları

İlaç	Postmenapozal osteoporoz		Glukokortikoide bağlı osteoporoz		Erkek
	Koruma	Tedavi	Koruma	Tedavi	
Alendronat (Fosamax®)	+	+		+	+
Risedronat (Actonel®)	+	+	+	+	+
Ibandronat (Boniva®)	+	+			
Zolendronat (Zometa®)	+	+	+	+	+

gösterilmiştir (10). Bifosfonatlar kemiğe bağlanma güçleri açısından farklılık gösterirler. Bu grupta kemik affinitesi en yüksek molekül zolendronattır. Düşük affiniteli moleküller kemikte daha hızlı yayılır ve tedavi kesildiği zaman aynı hızla azalır. Bu bilgi klinikte kırık önleyici etkilerinin başlaması ve bu etkinin ilaç kesildiğinde devamı açısından önemlidir (8).

Nitrojen içeren bifosfonatların Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nden onay almış endikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir (7). İntravenöz ve oral formlar piyasaya sürülmüştür. İntravenöz bifosfonatlar (pamidronat, ibandronat ve zolendronat) genellikle kemik kaybı ve hiperkalsemiye yol açan malign hastalıkların tedavisinde 3-4 haftada bir infüzyon şeklinde kullanılırlar. İntravenöz ibandronat ve zolendronat daha düşük dozlarda osteoporoz tedavisinde de kullanılmaktadır. Alendronat, risedronat ve ibandronat ülkemizde de osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılan oral bifosfonatlardır. Oral ve intravenöz bifosfonatlar özellikle gastrointestinal sistem yan etkileri açısından farklılık gösterirler (11).

ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM YAN ETKİLERİ

Birleşik Devletlerde osteoporoz tedavisinde kullanılan ilk bifosfonat alendronattır. Kullanıma girmesinden bir yıl sonra, 1996 yılında 199 hastanın bildirildiği alendronat tedavisi ile ilişkili özofajit vaka serisi yayınlanmıştır. Bu seride ülseratif mukozal hasar ve özofagus duvarında kalınlaşma gibi ciddi özofageal komplikasyonlar ile ilacı az su ile alma, yatar pozisyonda alma, gastrointestinal semptomlar ortaya çıkmasına rağmen ilaca devam etme gibi uygulamalar ilişkili bulunmuş bunun üzerine ilaç prospektüsüne 180-240 ml su ile sabah alınması, ilaç alındıktan sonra en az 30 dakika ayakta durma ve özofageal semptomlar ortaya çıkarsa ilacı kesme uyarıları eklenmiştir (5). Bu uygulamalar alendronat kullanımı ile

bildirilen üst gastrointestinal sistem yan etkilerinde belirgin azalmaya neden olmuştur. Günlük 5 veya 10 mg alendronat tedavisi alan kadınlar yaklaşık 4 yıl süre ile takip edilmiş, üst gastrointestinal sistem yan etki insidansları plasebo ve alendronat gruplarında benzer bulunmuştur (sırasıyla %46.2 ve %47.5) (12). Daha sonraları 70 mg içeren haftalık formlarla yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (13,14). Sebebe yönelik yapılan hayvan deneylerinde tekrarlayan günlük dozlar, altta yatan özofageal hasar ve asidik pH gastrointestinal hasar ile ilişkili bulunmuştur (15,16). Alendronat sonrası piyasaya sunulan risedronat ve ibandronat ta Gİ yan etki açısından alendronata benzer bulunmuştur (17,18).

Oral bifosfonatların kullanılmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda postmenapozal osteoporozun tedavisinde intravenöz bifosfonatlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda intravenöz bifosfonatlar Gİ yan etki artışı ile ilişkili bulunmamıştır (19,20). Bifosfonatların aktif yenilenmenin olduğu kemik yüzeyine bağlanıp hızla dolaşımdan temizlendiği düşünüldüğünde bu ilaçların üst Gİ sistem yan etkilerinin sistemik olmaktan çok lokal etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Prospektüs uyarılarına rağmen yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %20'sinin ilacı doğru kullanmadığı gösterilmiştir (21). Bu bilgi de halen bildirilen Gİ sistem yan etkilerinin lokal etkiye bağlı olduğunu desteklemektedir.

Ek olarak oral alendronat, risedronat ve ibandronat tabletleri laktoz içerirler. Laktoz intoleransı olan hastalarda yan etkilere neden olabileceği unutulmamalıdır (22).

ÖZOFAGUS, MİDE ve KOLOREKTAL KANSER RİSKİ

2009 yılında Wysowski tarafından kaleme alınan editöre mektup sonrası bu konu üzerine tartışmalar alevlenmiştir. Bu mektupta Birleşik Devletler, Avrupa ve Japonya'da 50 civarında ortalama 1-2 yıl oral bifosfonat kullanmış hastada özofagus

kanseri saptandığı bildirilmiştir (23). Bu bildiri özofagus risk faktörleri değerlendirilmediği ve sonuçlar kontrol grubu veya benzer yaş grubunun özofagus kanser insidansı ile karşılaştırılmadığı için eleştirilmiştir (24,25). Ayrıca kullanım süresinin de nedensel bir ilişki için yeterli olmadığı ileri sürülmüştür (26,27). Bu yayın sonrası yapılan iki farklı analizde bifosfonat kullanan ve kullanmayan hastalar arasında özofagus kanser riski açısından fark saptanmamıştır (28,29).

2010 yılında İngiltere’de birinci basamak sağlık veritabanı kullanılarak iki farklı çalışma yapılmıştır. Farklı gruplar tarafından yayınlanan bu iki çalışma sonuçları çelişkilidir. Cardwell ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada bifosfonat kullanımının özofagus kanser riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Green ve arkadaşlarının çalışmasında ise 3 yıldan uzun süre bifosfonat kullanan hastalarda, bifosfonat tipinden bağımsız olarak, özofagus kanser riskinin yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiştir. Her iki çalışmada da benzer 10 yıllık süredeki hastalar değerlendirilmesine rağmen çalışmaların yöntemi farklı olduğu için sonuçlar çelişkili olabilir. Cardwell ve arkadaşları bifosfonat kullanan ve kullanmayan hastaları ileriye dönük özofagus kanseri tanısı alıp almadıklarına göre karşılaştırırken, Green ve arkadaşları özofagus kanseri tanısı almış hastaları bifosfonat kullanıp kullanmadıklarına göre geriye dönük karşılaştırmıştır (6,30). Danimarka’dan yapılan bir çalışmada ise alendronat ve etidronat kullanımının özofagus kanser riskini arttırabileceği fakat bu riskin doz-süre ile ilişkili olmadığı için nedensel olmayabileceği vurgulanmıştır (31). Tayvan’dan yapılan başka bir çalışmada da alendronat kullanımının özofagus kanseri için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (32).

Özofagus kanser insidansı çok düşük olduğu için özofagus kanser riski ve bifosfonat kullanımı arasındaki ilişki üzerine

tartışmalar devam etmektedir. Wysowski’nin bildirdiği hastalardan dördü Barrett özofagusu olmasına rağmen bifosfonat tedavisi almışlardır. Bu nedenle Wysowski Barrett özofagusu olan hastalarda bifosfonat kullanılmamasını önermektedir (23). Fakat 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada Barrett özofagusu olan hastalarda oral bifosfonatların kullanımı ile özofagus kanser riski arasında ilişki saptanmamıştır (33).

Diğer gastrointestinal sistem kanserleri ve bifosfonat kullanımı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar sayıca daha azdır. Green ve arkadaşları özofagus kanser riski harici mide ve kolorektal kanser riskini de araştırmış ve bifosfonat kullanımının bu kanser tiplerinin riskini arttırmadığını bildirmişlerdir (6). Danimarka’dan yayınlanan bir çalışmada ise alendronat kullanımının kolon kanseri riskini arttırmadığı hatta yüksek dozda kullanıldığında koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (31). Farklı çalışmalar bu sonucu desteklemektedir (34). Ek olarak farklı bifosfonatların tümörögenesis ve hücrel çoğalmaya direkt inhibitör etkileri olduğu gösterilmiştir (35,36).

Randomize kontrollü çalışmalar 3 yıldan uzun süreli bifosfonat kullanan postmenapozal her 10.000 kadında, tahmini 125-1.000 osteoporotik kırığın önlendiğini göstermektedir (37). Bu nedenle bu ilaçların kullanımı olası yan etkilerine rağmen önemlidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar özellikle düşük kırık riski olan hastalarda (kemik mineral dansitesi normal ve kırık hikâyesi olmayan genç hastalar) 5-10 yıllık tedavi sonrası bifosfonatların rezidü etkileri nedeni ile kesilebileceğini önermektedir (7,37). Gastroenterologlara düşen görev gastrointestinal sisteme ait ciddi yan etkiler açısından dikkatli olmak ve kırık riski düşük hastalarla tedaviye ara verilebileceğini hatırd tutmaktır.

KAYNAKLAR

1. Klibanski A, Adams-Campbell L, Basford T, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285:785-95.
2. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353:878-82.
3. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Clin Ther 2006; 28:151-73.
4. Lewiecki EM. Safety of long term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. Drugs 2011; 71:791-814.
5. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch IJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med 1996; 335:1016-21.
6. Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. BMJ 2010; 341:c4444.
7. Watts NB, Diab DL. Long term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:1555-65.
8. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, et al. Mechanism of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int 2008; 19:733-59.
9. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. Clin Cancer Res 2006; 12:6222-30.

10. Reszka AA, Halasy-Nagy J, Rodan GA. Nitrogen bisphosphonates block retinoblastoma phosphorylation and cell growth by inhibiting the cholesterol biosynthetic pathway in a keratinocyte model for esophageal irritation. *Mol Pharmacol* 2001; 59:193-202.
11. Papapetrou PD. Bisphosphonate associated adverse events. *Hormones* 2009; 8:96-110.
12. Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate. The fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000; 160:517-25.
13. Cryer B, Miller P, Petruschke RA, et al. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:599-607.
14. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, et al. Tolerability of once weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:1044-52.
15. Peter CP, Handt LK, Smith SM. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanism. *Dig Dis Sci* 1998; 43:1998-2002.
16. Blank MA, Gibson GW, Myers WR, et al. Gastric damage in the rat with nitrogen containing bisphosphonates depends on pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1215-23.
17. Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 2002; 77:1031-43.
18. 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.
19. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
20. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1838-46.
21. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14:259-62.
22. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011; 89:91-104.
23. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360:89-90.
24. Siris ES, Oster MW, Bilezikian JP. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360:1791.
25. Shaheen NJ. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360:1790-1.
26. Hofbauer LC, Mielhke S. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360:1790.
27. Robins HI, Hoken KD. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360:1790.
28. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360:1789.
29. Solomon DH, Patrick A, Brookhart MA. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360:1789-90.
30. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304:657-63.
31. Vestergaard P. Occurrence of gastrointestinal cancer in users of bisphosphonates and other antiresorptive drugs against osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011; 89:434-41.
32. Chen YM, Chen DY, Chen YK, et al. Alendronate and risk of esophageal cancer: A nationwide population-based study in Taiwan. *JAGS* 2011; 59:2379-81.
33. Nguyen DM, Schwartz J, Richardson P, El-Serag HB. Oral bisphosphonate prescriptions and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2010; 55:3404-7.
34. Rennert G, Pinchev M, Rennert HS, et al. Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:1146-50.
35. Sassa S, Okabe H, Nemoto N, et al. Ibandronate may prevent colorectal carcinogenesis in mice with ulcerative colitis. *Anticancer Res* 2009; 29:4615-9.
36. Gnani M, Clezardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:407-15.
37. Dixon WG, Solomon DH. Bisphosphonates and esophageal cancer—a pathway through the confusion. *Nature Rev* 2011; 7:369-72.



**JEAN MONNET
(1888-1979)**

Bir politikacının amacı sürekli iktidar olmaktır. Bu çaba ona çoğu zaman sorun çözme görevini unutturur.