

Bifosfonatların Pediatrik Nefrolojide Kullanımı Pediatrik Bifosfonatlar

Use of Biphosphonates in Pediatric Nephrology *Biphosphonates in Pediatric*

ÖZ

Bifosfonatlar (BP) sentetik pirofosfat analogu bileşiklerdir. Kemik yapımı sırasında osteoklast baskılanmasına yol açarak onların sayı ve işlevlerini azaltır, yaşam süresini kısaltır ve kemik rezorpsiyonunu önlerler. Erişkinlerde aşırı kemik rezorpsiyonuyla giden Paget hastalığı, metastatik kemik hastalığı, osteoporoz ve dirençli hiperkalsemi tedavisindeki etkileri iyi bilinmektedir. Son yıllarda kronik böbrek hastalıkları ve romatolojik hastalıklarda kullanımı yaygınlaşmıştır.

Bifosfonatların pediatrik kullanımı osteogenesis imperfekta, juvenil osteoporoz, fibröz displazi gibi kemik rezorpsiyonuyla seyreden hastalıklarda başlamış, klinik bulguları düzelttiği ve kemik kitlesini arttırdığı bildirilmiştir. Çocuklarda kronik böbrek hastalıklarında ve romatolojik hastalıklarda, özellikle glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporoz tedavisinde yararlı olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır.

Bu derleme ile çocukluk çağı böbrek hastalıklarında BP'ların kullanımı ile ilgili veriler incelenmiş, kullanım alanları, etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Bifosfonat, Çocuk, Osteoporoz, Böbrek hastalığı

ABSTRACT

Biphosphonates (BP), synthetic analogues of inorganic pyrophosphate, potently inhibit skeletal resorption by suppressing the recruitment and activity of osteoclasts and shortening their life span and decreasing bone loss. They are now well established as the major drugs used for the treatment of bone disease associated with excessive resorption such as Paget's disease, metastatic bone disease and osteoporosis, and refractory hypercalcemia in adults. Over the past decade, BP use in patients with various forms of kidney disease has become widespread.

Increasingly, BP are being administered to children and have been reported to improve clinical outcomes and augment bone mass in conditions such as osteogenesis imperfecta, juvenile osteoporosis and fibrous dysplasia. There have been few clinical trials in children to treat bone loss, such as in glucocorticoid-induced osteoporosis and renal osteodystrophy, resulting from renal disease or rheumatologic conditions.

The aim of this review was to evaluate the currently available evidence for the effectiveness and safety of BP in children with renal and rheumatological diseases.

KEY WORDS: Biphosphonate, Children, Osteoporosis, Renal disease

Nurdan YILDIZ
Harika ALPAY

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 06.02.2011

Kabul Tarihi: 08.03.2011

Yazışma Adresi:

Nurdan YILDIZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,

Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı,

İstanbul, Türkiye

Gsm : 0 506 239 25 39

E-posta : nurdan.yildiz@marmara.edu.tr

GİRİŞ

Bifosfonatlar (BP) sentetik pirofosfat benzeri bileşiklerdir. İnorganik pirofosfatlar polifosfat bileşikleridir olup vücutta birçok biyosentetik tepkime sonucu oluşur ve serum ve idrarda bulunurlar. Polifosfat bileşikler 1930'larda keşfedilmiş, eser miktarda sulara eklenmesi ile kalsiyum tuzlarının kristalizasyonunu önleyerek suların sertliğini giderdiği saptanmıştır. Vücudumuzda da hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu engelleyerek doğal sertlik giderici olarak bilinir, kalsifikasyonu önlerler. Bifosfonatlarda, pirofosfat bileşiklerinde bulunan fosfat-oksijen-fosfat bağı yerine fosfat-karbon-fosfat getirilmiştir. Bu değişiklik, enzimatik tepkimelerle kolayca parçalanabilen pirofosfatları dayanıklı hale getirmiştir. Basit fosfat-karbon-fosfat yapısında karbon atomuna eklenen yan zincirler farklı BP bileşiklerinin sentezine olanak tanır. Yapıdaki değişiklikler biyolojik ve kimyasal özelliklerinde de değişikliğe yol açar. Bu nedenle BP'ların genel etkilerinden çok her molekülün kendi etkisinden söz etmek daha doğru olur (1, 2).

Bifosfonatların kalsiyum metabolizması üzerine olan etkileri yaklaşık 30 yıldır bilinmekle birlikte çocukluk çağında kullanımı özellikle de büyümekte olan kemikler üzerinde yıllarca sürecektir olası yan etkileri nedeniyle sınırlı kalmıştır. Başlangıçta osteogenesis imperfektalı (OI) çocuklarda siklik intravenöz (iv) pamidronat tedavisi kullanıma girmiştir (3-5). Son on yıl içinde bifosfonatların güvenli olduğuna dair yayımlarla birlikte çocuk yaş grubunda da kullanımı artmaya başlamıştır (6).

Klodronat ve etidronat birinci kuşak BP'lardır. Pamidronat, alendronat, risedronat, zoledronat ve ibandronat nitrojen grubu içeren yeni jenerasyon BP'lardır ve etkinlikleri birinci kuşak BP'lara göre daha fazla, yan etkileri daha düşüktür (2). Yeni kuşak BP'ların tümör hücreleri üzerinde apoptotik etki göstermesi özellikle onkolojik hastaların tedavisinde yeni umutların doğmasına yol açmıştır. Bu yeni bileşikler onkolojik hastalarda hiperkalsemiyi, kemik ağrıları ve kemik kırıklarını önlemiş, yaşam kalitesini arttırmıştır (7-9).

Pamidronat, ibandronat ve zoledronat en güçlü ve en sık kullanılan intravenöz BP bileşikleridir (1, 2). Zoledronat, pamidronata göre 1000 kat daha etkindir (Tablo I). Kemiğe ilgisi yüksektir, kemik dokuda plazma konsantrasyonundan 100 kat daha fazla bulunur ve kemikteki konsantrasyonu 6 ayda azalmaya başlar (2,6). Etidronat, pamidronat, klodronat, ve alendronat için çocuklarda kullanım izni verilmiştir. Halen standart pediatrik uygulama dozu, süresi ve veriliş yolu tanımlanmamıştır (10, 11).

Etki Mekanizması

Bifosfonatlar yeni kemik yapımı sırasında direkt etki ile osteoklastlara bağlanıp kemik rezorpsiyonunu önlerler. Osteoklastlarda apoptozise ve osteoklast baskılanmasına yol açarak sayı ve işlevlerini azaltırlar. Osteoklastların yaşam süresini de kısaltırlar (2, 7, 12, 13). Son yıllarda amino grubu

içeren yeni kuşak BP'ların hücresel düzeyde, hücrenin işlevlerini bozduğu ve apoptozisi arttırdığı saptanmıştır. Fazla miktarda kullanımı hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu önleyerek normal kemik ve kırıkta mineralizasyonunu bozabilir (1, 14).

Bifosfonatların hiperkalsemi ve osteoporoz tedavisinde kullanımı, osteoklastların işlevlerini azaltıcı etkisine dayanır (12, 13).

Farmakokinetik

Bifosfonatların gastrointestinal emilimi %1'den azdır yani iyi değildir. Kalsiyum, diğer 2 değerlikli katyonlar, yiyecek ve su dışındaki sıvılar emilimi bozar. İlaç, sabah kahvaltudan en az 30 dk önce, tercihen 2 saat önce, aç karnına ve bol su ile alınmalıdır (7, 12, 15).

Dolaşımda proteinlere bağlanmadan dolaşır. Hızla idrarla atılır ya da kemik doku tarafından alınır. Bu nedenle kemik iliği gibi yumuşak dokuların ilacın toksik etkilerine maruz kalması geçici ve kısa sürelidir. Dolaşımdaki ilacın %40-80'i 12-24 saat içinde kemikler tarafından alınır. Kemikler tarafından alınan ilaç miktarı kemik döngü hızına göre değişir. Kemikte formasyon (yapım) ve destruksiyon (yıkım) bölgelerinde birikir. Kemik dokuya yerleşen BP'lar dolaşıma belirli miktarlarda salındıkları için yarı ömürlerini belirlemek zordur, ancak yıllar sürdüğü düşünülmektedir. Hayvan deneylerine dayanılarak elde edilen verilerle alendronatın yarılanma ömrünün 10 yıl olduğu tahmin edilmektedir. Son dozdan 8 yıl sonra idrarda BP atılımı saptanmıştır (13, 15).

Bifosfonatlar değişmeden idrarla atılır, tubuler sekresyona da uğrar. Enzimatik veya kimyasal olarak parçalanmaz.

Tablo I: Bifosfonatlar ve kemik rezorpsiyonu üzerine etkinlikleri.

1. Kuşak Bifosfonatlar:

Etidronat (*1)
Klodronat (*10)

2. Kuşak Bifosfonatlar

Pamidronat (*100)
Alendronat (*1000-2000)
Tiludronat
Neridronat

3. Kuşak Bifosfonatlar

Risedronat (*2000)
İnkandronat
İbandronat (*500-1000)
Olpadronat (*200-500)
Zoledronat (*10000)

* Etki gücü (kat olarak ifade edilmiştir)

Böbreklerden atılımı böbreklerin işlevlerine bağlıdır. Glomerül filtrasyon hızı (GFH) azaldıkça atılımı azalır. Çocuklarda ağır böbrek yetersizliğinde (GFH<30 ml/dk/1,73m²) kullanımı zorunlu olmadıkça önerilmemektedir. Hafif-orta yetersizliklerde belirlenmiş doz azaltımı önerisi yoktur (16).

Bifosfonatlar kalsitonin, glukokortikoidler, foskarnet sodyum, fenitoin, fenobarbital, alüminyum içeren anti-asitler, simetidin, teofilin ve diüretik gibi ilaçlarla etkileşim gösterebilmektedir. Bu ilaçlarla kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır (7, 17).

Bifosfonatların Çocuklarda Başlıca Kullanım Alanları

Bifosfonatların çocuklarda kullanımı başlıca 4 alanda sınıflandırılabilir: 1- Primer kemik mineralizasyon bozuklukları (juvenil idiyopatik osteoporoz); 2- Kemik matriks bozuklukları (osteogenezis imperfekta); 3- Sistemik hastalıklara ve tedaviye ikincil gelişen kemik metabolizma bozuklukları (ilaca veya hareketsizliğe bağlı osteoporoz, idiyopatik hiperkalsiüri); ve 4- Yumuşak doku kalsifikasyonu seyreden durumlar (myozitis ossifikans, infantil arteriyel kalsifikasyon). Ayrıca hiperfosfatazyaya, Gaucher hastalığı ve poliyostotik fibröz displazi tedavisinde de kullanılmıştır (7, 12, 14).

Pediatrie kullanımı ile ilgili bilgiler daha çok OI'lı çocuklarla yapılan çalışmalardan gelmiştir. Osteogenesis imperfektada pamidronat kullanımı ile kas gücü ve vertebral kemik kitlesi artmış, kemik ağrıları, kırıklar ve büyüme gelişmede anlamlı düzelmeler gözlenmiştir (3-5,18). Kemik doku üzerine etkileri, BP'ların osteoporoz tedavisinde kullanımını sağlamıştır. Erişkinlerde elde edilen başarılı sonuçlar sonrası bu bileşikler çocukluk çağı osteoporoz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Çocuk böbrek hastalıklarında ve romatolojik hastalıklarda, özellikle steroid kullanımına bağlı osteoporoz ve renal osteodistrofi tedavisinde kullanımı artmaya başlamıştır (Tablo II) (19-21).

Tablo II: Çocuk nefrolojisinde bifosfonatların kullanım alanları.

Hiperkalsemi

Vitamin D intoksikasyonu
Hiperparatiroidi
İmmobilizasyon
Kırıklar
Malignite
Ekstraosseöz kalsifikasyon
Diyaliz hiperkalsemisi

Renal osteodistrofi

Osteoporoz

Serebral palsy
Spina bifida
Steroid tedavisi

Çocukluk Çağı Böbrek Hastalıklarında Bifosfonatların Kullanımı

Böbrek hastalıklarının seyrinde, hastalık sürecinin ve kullanılan ilaçların kemik sağlığı üzerine olan olumsuz etkilerinin önlenmesi ve giderilmesi önemlidir.

Kronik hastalığı olan çocuklarda altta yatan hastalık ve süresi, beslenme durumu, mobilizasyon, ergenlik gecikmesi, büyüme geriliği, steroid, metotreksat, siklosporin ve antikonvülzan ilaç kullanımı, IL-1, 6, 7, TNF-alfa ve beta gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımına bağlı osteopeni ve osteoporoz gelişebilir (22). Bu çocuklarda osteopeninin önlenmesi ve giderilmesi olası kemik kırıklarının oluşumunu engeller ve optimal zirve kemik kitlesine ulaşılmasını sağlar.

Osteoporoz

Çocuklarda glomerüler hastalıklar, romatolojik hastalıklar ve böbrek nakilli hastaların birçoğunun tedavisinde glukokortikoidler önemli yer tutmaktadır ve uzun dönem kullanımları gerekmektedir. Bu nedenle glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporoz ve olası kemik kırıkları bu hastaların izleminde önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Çocukluk çağına steroide bağlı osteoporoz tedavisi karmaşıktır. Erişkinlerde glukokortikoid kullanımına bağlı gelişen osteoporozun tedavisinde rehberler oluşturulmuş olmasına karşılık çocuklarda halen standart tedavi yaklaşımı geliştirilememiştir. Glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporoz tedavisinde BP kullanımı ile ilgili çalışmalarda hasta grupları heterojen, tedavi dozu ve süreleri farklıdır. Ayrıca altta yatan enflamatuvar hastalığın seyri de önemlidir. Bu nedenle sınırlı veri mevcuttur. Bu hastalarda randomize kontrollü çalışma yapmak zordur. Çocuklarda, membranoproliferatif glomerülo nefrit, fokal segmental glomeruloskleroz gibi kronik hastalıklarda uzun süreli steroid kullanımına bağlı gelişen osteopeni ve osteoporozun tedavisinde BP kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Glukokortikoidler, osteoblastlarda apoptoza ve osteoklast baskılanmasında azalmaya neden olur. Kalsiyum ve D vitamini emilimi ve metabolizmasını da etkiler, böbrekten kalsiyum atılımını artırır ve ikincil hiperparatiroidiye yol açar. Sonuç olarak kemik rezorpsiyonunda artış, kemik oluşumunda azalma ve kemik kaybı olur (11, 22, 23). Başlangıçta hızlı bir kemik kaybı görülür. Bunu düşük kemik döngüsü ve kemik oluşumunda azalma izler. Bifosfonatlar kemik döngüsünde azalmaya yol açar. Hem kemik yapımı hem de yıkımı azalır. Sonuç olarak kemik mineral yoğunluğu (KMY) artar, kemik kırıklarında azalma gözlenir (22, 23). Siklik bifosfonat infüzyonuyla kemik rezorpsiyonunda intermittan supresyon sağlanması osteoporoz tedavisinde yarar sağlamıştır (24).

Pamidronat tedavisi, farklı hastalıklar nedeniyle steroid almakta olan ve semptomatik osteoporoz gelişmiş 6-21 yaşlarındaki hastalarda, 30-45 mg i.v. tek doz olarak verilmiş ve KMY'nu arttırdığı saptanmıştır (25). Kronik böbrek hastalıkları

nedeniyle en az 6 ay süreyle glukokortikoid kullanmakta olan erişkin hastalarda 2.5 mg/kg/gün risedronat kullanımının aktif vitamin D tedavisine göre KMY üzerine daha olumlu etkileri olmuştur (26). Benzer şekilde yüksek doz steroid tedavisiyle eş zamanlı başlanan 2,5 mg/kg/gün risedronat tedavisi bir yıl sonunda KMY'nu koruduğu bildirilmiştir (27).

Glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporozda daha çok oral alendronat tercih edilmektedir. Osteoporoz tedavisinde, alendronatın haftada bir kez tek doz alınan 70 mg'lık tabletleri gastrointestinal yan etkilerin az olması ve tedaviye uyumu arttırması nedeniyle tercih edilmektedir (28). Kronik hastalığı nedeniyle glukokortikoid kullanan çocuklarda 1 yıl süreyle 1-2 mg/kg oral alendronatın haftada bir kez kullanımıyla lomber vertebralarda volumetrik kemik yoğunluğu ve kemik direncinin arttığı saptanmıştır (21, 29). Bifosfonatların kullanım süresi ile ilgili kesinleşmiş bir bilgi olmamakla birlikte, çalışmalarda genel olarak bir-iki yıl süreyle kullanılmıştır.

Bifosfonatların glukokortikoid kullanımına ikincil gelişen osteoporoz tedavisinde kısa dönemde yararlı bulunmakla birlikte uzun dönem kullanımda kemik döngüsü ve KMY üzerine etkileri stabil kalmıştır (21). Çocuklarda uzun dönem etkilerinin bilinmemesi nedeniyle çocukluk çağı osteoporozunun tedavisinde bifosfonatlar deneyimli merkezler tarafından kullanılmalıdır. Bifosfonatlar, steroid tedavisini yüksek dozda ve uzun süre kullanan patolojik kırık oluşmuş veya oluşma riski taşıyan hastalarda, immobilizasyon gibi risk faktörlerinin de eşlik ettiği durumlarda tercih edilmelidir. Bifosfonat tedavisinin endikasyonu iyi belirlenmelidir. Yeterli beslenme, egzersiz, kalsiyum ve vitamin D desteği sağlanmalıdır. Pubertal gecikme veya erken puberte mevcutsa tedavisi planlanmalıdır.

İmmobilizasyon

Spina bifidalı hasta grubu gibi paraplejik hastalarda, hareketsizliğe bağlı kas kitlesi ve iskelete binen yük azalır. Her iki durumun da uzun kemiklerin yapısı üzerine önemli etkileri vardır (30, 31). Hareketsizlik osteoklastik aktivite ve sitokin salınımı ile kemiklerden kalsiyum mobilizasyonuna yol açar. Başlangıçta kemik döngüsü hızlanır, uzun dönemde ise kemik döngüsünde azalmaya yol açar. Sonuç olarak osteopeni ve osteoporoz gelişebilir. Kronik hareketsizliğe bağlı minör travmayla kemik kırıkları oluşabilmektedir (32). Kemik döngüsünün arttığı dönemlerde tedavide BP'lar kullanılabilir (2). Serebral palsili hastalarda i.v. pamidronat 3 gün üst üste 1 mg/kg dozunda kullanılmış, tedavi 3 ayda bir tekrarlanarak bir yıl süreyle devam edilmiş ve KMY'nu arttırdığı saptanmıştır. Bu çocuklarda pamidronatın KMY'nu arttırdığı, etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir (33). Serebral palsili ve spina bifidalı hareketsiz hastalarda KMY'nin azalmasında hareketsizlik, cerrahi girişimler, beslenme, antikonvülzan ilaç kullanımı, büyüme gelişme geriliği ve düşük kalsiyum alımı gibi birden fazla etken rol aldığından BP tedavisinden önce bu şartların düzeltilmesi önerilir. **Kemik döngüsü azalmış hastalarda ise BP'lar kullanılmamalıdır.**

Romatolojik Hastalıklar

Romatolojik hastalıklarda BP'lar daha çok kronik hastalık seyri ve steroid kullanımına ikincil gelişen osteoporozun tedavisinde kullanılmaktadır. Erişkinlerde romatizmal hastalıklarda oral alendronat tedavisi ile KMY anlamlı olarak artmıştır. Oral alendronatın bu hastalarda kronik hastalığın aktivitesini etkilemeksizin kemik döngüsünü azalttığı saptanmıştır (34, 35). Bianchi ve ark. bağ dokusu hastalığı nedeniyle sürekli glukokortikoid alan çocuklarda 2 yıl süreyle oral alendronat kullanmış, KMY'da %14.9 artış saptamışlardır. Bu çalışmada, vücut ağırlığı 20 kilogramın altında olan hastalarda 5 mg, 20 kilogramın üstünde olan hastalarda 10 mg günlük kullanım dozu önerilmiştir (34).

Kronik steroid tedavisi alan, beraberinde D vitamini kullanan, çoğunluğu juvenil idiyopatik artrit tanılı çocuklarda siklik etidronat kullanımı ile KMY'da artış saptanmıştır (25). Çocukluk çağı romatolojik hastalıklarında 1 mg/kg/doz pamidronat 2 ayda bir kullanılmış ve kısa dönem sonuçları güvenli bulunmuştur. Bu hastalarda pamidronatın %68 oranında iskelette birikimi saptanmıştır. Tedavi, kemik yapımının bir göstergesi olan kemik spesifik alkalen fosfataz ile korele bulunmuş, kemik rezorpsiyon göstergesi olan N-telopeptit ile ilişki saptanmamıştır. Tedavi sonuçları erişkindekilere benzer bulunmuştur. Pamidronatın uzun dönem etkileri ise halen tam olarak bilinmemektedir (20). Steroid kullanan romatizmal hastalığı olan çocuklarda üç ayda bir 5 mg i.v. alendronatın 1 yıl kullanılması kemik döngüsü yüksek prepubertal çocuklarda osteoporoz tedavisinde etkili bulunmuştur (10). Benzer şekilde günlük oral alendronat kullanımı hastalık aktivitesini değiştirmeksizin kemik döngüsünü azaltmış ve lomber vertebralarda volumetrik kemik yoğunluğunu düzeltmiştir (28, 34, 35). Varolan çalışmalardan elde edilen verilerle romatolojik hastalıkları nedeniyle uzun süreli glukokortikoid kullanan ve osteoporoz gelişen çocuklarda 0.5-2 mg/kg i.v. pamidronatın tek doz veya 3 ayda bir olmak üzere bir yıl, vücut ağırlığına göre 5-10 mg/kg/gün veya 70 mg/kg/hafta oral alendronatın altı ay ile 2 yıl arasında kullanımı ve tedavi süresinin KMY'a göre düzenlenmesi önerilebilir.

Bifosfonatlar osteoporoz dışında distrofik kalsinozis ve kronik yineleyici multifokal osteomyelitte de kullanılmaktadır. Ancak yayınlar genellikle vaka takdimleri veya küçük serilere aittir. Kronik yineleyici multifokal osteomyelit steril enflamatuvar kemik lezyonlarıyla kendini gösterir ve bölgesel alanlarda kemik döngüsü bozulmuştur. Bu hastalarda BP'lar, Paget hastalığı gibi lokal kemik döngüsü azalan hastalıklarda olduğu gibi yararlı bulunmuştur (1, 7, 36).

Juvenil dermatomyozit sıklıkla kalsinozisle komplike olur. Bu hastalarda bifosfonatlar kalsiyum döngüsünü ve depolanmasını azaltır, kalsifikasyon oluşan bölgelere daha fazla kalsiyum birikimini baskılar. Kalsifiye alanlarda makrofajların etkisini düzenleyerek inflamasyonu azaltırlar. Bu etkileriyle kalsifikasyonla seyreden progresif ossifikan fibrodisplazi,

progresif ossifikan myozit gibi patolojik kalsifikasyonla seyreden nadir hastalıklarda da yararlıdır (34, 37).

Hiperkalsemi

Onkolojik hastalıkların seyrinde, granümatöz hastalıklarda, hiperparatiroidide, aşırı D vitamini alımında, immobilizasyon ve kırık durumlarında ciddi hiperkalsemi görülebilir. Erişkinlerde maligniteye bağlı ortaya çıkan hiperkalsemide BP'lar başlıca tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir (38, 39). Çocuklarda da hiperkalsemi tedavisinde i.v. BP'ların çoğunlukla 0.5-2 mg/kg tek doz kullanımı önerilmiştir (40-42). Hiperkalsemi ve akut böbrek hasarı (ABH) gelişen çocuklarda düşük doz pamidronat infüzyonu sonrası hiperkalsemi ve böbrek işlevlerinin düzeldiği bildirilmiştir (43). Vitamin D intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi tedavisinde 5 mg/kg/gün oral alendronatın kısa süreli kullanımı da etkili bulunmuştur (44).

Bifosfonat kullanımı böbrek, arter, deri, kalp gibi dokularda ekstraosseöz kalsifikasyonu baskılar(1).

İdiyopatik Hiperkalsiüri

İdiyopatik hiperkalsiüri (İH) etiyojisi tam olarak bilinmeyen, çocuklarda taş oluşumu ve osteopeniyle seyreden metabolik bir durumdur (45-47). Kemik rezorpsiyonu, kalsiyumun bağırsaktan absorpsiyonunun ve böbrekten kayıplarının artması ile açıklanmaktadır (48, 49). Çocuk hastaların %30-47 sinde KMY'nun azaldığı saptanmıştır (45-47, 50). Kemik mineral yoğunluğunun ve zirve kemik kitlesinin azalması, yaşam boyu düşük KMY ve muhtemel kemik kırıkları riski taşımaktadır.

Kemik rezorpsiyonunun artışına bağlı KMY azalmış hiperkalsiüri hastalarda bifosfonatlar kullanılmış, idrar Ca atılımının azaldığı ve KMY'nun arttığı gözlenmiştir (51,52). Çocuklarda 10 yaşın üstünde kullanılmış, standart doz ve uygulama süresi tanımlanmamıştır, bu nedenle BP kullanımını kesin endikasyon saymak için uzun dönem etki ve güvenilirliği ile ilgili bilgilere ihtiyaç vardır.

Kronik Böbrek Yetersizliği ve Renal Osteodistrofi

Böbrek hastalığı olmayan, glukokortikoid kullanan veya enflamatuvar hastalığı olan erişkinlerde BP'ların kemik üzerine olan olumlu etkilerinden yola çıkılarak böbrek hastalığı olan kişilerde de benzer yararları olabileceği düşünülmüştür (1).

Bifosfonatlar normal popülasyonda rezorptif aktiviteyi bozarak kemik döngüsünü azaltır ve KMY da düzelmeye sağlar. Kronik böbrek yetersizlikli hastalarda kemik döngüsü değişkenlik gösterir. Bu hastalardaki kemik metabolizma bozuklukları, kemik döngüsünün arttığı osteitis fibrozadan kemik döngüsünün azaldığı dinamik kemik hastalığına kadar değişir. Osteitis fibroza hiperparatiroidiyle seyreden osteoklastik aktivitenin arttığı kemik hastalığıdır. Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi baskılayıcı ve osteoklastları azaltıcı etkileriyle bu tip kemik hastalığını önlerler. Osteoblastları da arttıracığından osteoblast-osteoklast arasındaki denge mekanizmasını etkiler ve artmış kemik döngü-

sünü düzeltirler. Böbrek yetersizlikli hastalarda ilk defa paratiroid aktivitesine bağlı hiperrezorpsiyonun önlenmesi amacıyla klodronat 300-600 mg iv. diyaliz çıkışında verilmek suretiyle 5 gün kullanılmış ve faydalı bulunmuştur (53).

Adinamik kemik hastalığında kemik döngüsü yavaştır. Osteoblastik ve osteoklastik aktiviteler azalmıştır. Bifosfonat kullanımı zaten var olan mineralizasyon defektini daha da bozacak, kemik oluşumunu azaltacaktır. Bu hastalarda bifosfonat kullanımı "kontrendike"dir .

Miks üremik osteodistrofide hiperparatiroid kemik hastalığı ve mineralizasyon bozukluğu bir aradadır. Bifosfonatlar negatif kemik dengesini düzeltirler, PTH'nun osteoklastik kemik resorpsiyonu üzerine olan etkilerini düzenlerler. Ancak D vitamininin eksikliğine bağlı mineralizasyon bozukluğu da olacağından, ilaç dozları mineralizasyonu etkilemeyecek şekilde ayarlanmalıdır. Yüksek dozlardan "kaçınılmalıdır".

Bifosfonatların diyaliz hastalarında kullanımı ile ilgili en sık endikasyon hiperkalsemidir. İntravenöz pamidronat 1-2 mg/kg tek doz etkilidir ve tekrarı önerilmez. Renal atılımı ile ilgili çalışmalarda klodronat, hemodiyaliz öncesinde verildiğinde normal bireylerdeki gibi elimine edilmiştir (54,55). Periton diyalizi yapılan hastalarda daha düşük oranda elimine edilir (16,56). Çocuklarda böbrek yetmezliğinde kullanımı ile ilgili kesin veriler yoktur. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda tek dozluk tedavi protokollerinde doz ayarlanması gerekmeyebilir. Ancak tekrarlayan dozlar önerilmez.

Renal Transplantasyon

Renal transplantasyonlu hastalarda akut hiperkalsemi durumunda, osteopeni önlenmesinde ve osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Erişkinlerde transplantasyon öncesi osteoporozun önlenmesi amacıyla profilaktik pamidronat kullanımından söz edilmektedir ancak kırık oranını azalttığına dair sonuca varılamamıştır (57).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda siklik klodronat veya kalsitonin lomber KMY'da artış sağlamıştır. Bifosfonatlar, artmış kemik döngüsü ve kemik kitle kaybını düzeltmektedir (58, 59). Alendronat kullanan hastalarda transplantasyon sonrası kemik döngüsü düzelmiş ve KMY'nu arttırmıştır (60).

Renal transplantasyonlu çocuklarda alendronat 5mg/gün bir yıl süreyle kullanılmış ve kontrol grubuna göre osteopeni ve osteoporozun tedavisinde yararlı bulunmuştur. Ancak alendronatın alfa kalsidiol ve nazal kalsitonine üstünlüğü gözlenmemiştir (61)

Yan Etkiler

Bifosfonatların kullanımı ile ilgili iki temel sorun vardır. Birincisi nefrotoksitedir. Özellikle onkolojik hastalarda yüksek ve yinelenen dozlarda kullanıldığında nefrotoksititeye yol açtığı bildirilmiştir. İbandronat bu yönden diğer BP'lara göre daha güvenli bulunmuştur (62-65).

İkinci konu iskelet sistemi üzerine olan etkileridir. Bifosfonatlar yüksek dozlarda mineralizasyon ve normal kalsifikasyonu bozabilir, osteomalaziye yol açabilir (2, 36). Ancak yapılan kemik biyopsilerinde mineralizasyon defekti saptanmamıştır (66). Mineralizasyonu baskılayan doz ilacın türüne, etki süresine, veriliş yolu gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Nitrojen içeren ikinci kuşak bifosfonatlarda osteomalazi nadirdir. Prepubertal çocuklarda metafiz ve apofizde skleroz yapabileceği bildirilmiştir (67, 68).

Bifosfonatların Büyümekte Olan İskelet Üzerine Etkileri

Kemikten yarılanma ömürlerinin uzun olması ve büyüyen iskeletteki uzun dönem etkilerinin tam bilinmemesi nedeniyle çocuklarda izlem protokolleri oluşturulmalı, uzun dönem takip planlanmalıdır (69).

Pamidronatın, kemik aktivitesinde kalıcı baskılanmaya yol açmadığı ileri sürülmektedir(70). İntravenöz BP tedavisinden sonra en sık görülen radyolojik bulgu metafizde görülen büyüme plağına paralel geniş çizgilerdir. İlk infüzyondan 2 ay sonra görünür hale gelir, büyüme hızı arttıkça daha belirginleşirler (71).

I.V. Pamidronat alan çocuklarda kemik dokunun yeniden yapılanmasında (remodeling) akut bozulma ve kemikte mineralize kıvrımda dokusunun birikmesi uzun kemik grafilerinde karakteristik sklerotik metafizyel çizgiler olarak görülür Bu çizgilere “Zebra Çizgileri” denir. Sklerotik bantlar osteoklastik aktivitenin azaldığının göstergesidir. Büyüme plağı kapanmadan tedavi kesildiğinde, plaklar kapandıktan sonra sklerotik bantların azaldığı hatta kaybolduğu gözlenmiştir (67, 68).

Kronik hastalıklarda, uzun süreli steroid alan çocuklarda haftada bir uygulanan alendronat tedavisi ile kemik rezorpsiyonunun ve uzun kemiklerde mekanik direncin arttığı saptanmış, kemik büyümesi etkilenmemiştir (28).

Bifosfonatlar kullanıldıktan yıllar sonra bile kemikte depolanan kısmı tekrar salınabilir. Bu durumun kemik mineral yoğunluğunda stabilizasyona yol açabileceği düşünülmektedir. Kızlarda ve genç bayanlarda ilerdeki gebeliklerde fetusa etkileri soru işaretleri taşımaktadır. Hayvan deneylerinde gebelik öncesi BP kullanan sıçanların yavrularında kemik mineralizasyon ve ossifikasyon bozuklukları görülmüştür. İnsanlarda ise anlamlı iskelet bozukluğu gözlenmemiştir (36,72,73). Bifosfonatların karsinojen, teratojen veya mitojen olduğuna dair kanıt yoktur.

Bifosfonatlar ve Böbrek Toksisitesi

Bifosfonatlar yüksek yoğunluklarda renal eliminasyon kapasitesini aşar. Etidronat, klodronat gibi birinci ve ikinci kuşak i.v. bifosfonatlar hızlı uygulamada böbrek tubuluslarında kalsiyum-bifosfonat kompleksleri halinde çökerler. Bifosfonatların veya kalsiyum komplekslerinin renal tubuluslarda çökmesi ve osteoklastlardaki apoptotik etkilerine benzer etkileri böbrek hücrelerinde göstermesi sonucunda renal toksisite gelişebilir. Yüksek dozlarda akut tubuler nekroza ve

böbrek yetersizliğine yol açabilir (65, 74). Böbrek toksisitesi ilaç dozu ve infüzyon hızıyla yakından ilişkilidir (17). İlacın kesilmesinden sonra sıklıkla böbrek işlevlerinde düzelme görülür, ancak geri dönüşümsüz böbrek hasarı gelişebileceği de bildirilmiştir (75).

Pamidronata ait yan etkiler birinci kuşak bifosfonatlara göre daha az olmakla birlikte nefrotik sendrom, tubulointerstisyel nefrit ve Fankoni sendromu gelişebilir. Nadiren proteinürinin eşlik etmediği akut böbrek hasarı görülmüştür (17, 76, 77). Nefrotik proteinürinin eşlik ettiği onkolojik hastalarda renal hasarın kronikleştiği bildirilmiştir. Bu durum yüksek doz pamidronatın tubuler ve podosit epitelini üzerine toksik etkisi ile açıklanmıştır. Pamidronatın tubuler etkisiyle tubulus hücre hasarı gelişir, bunun sonucunda pamidronatın aktif tubuler salgılanması bozulur ve yarılanma ömrü uzar (7, 80). Bu nedenle pamidronat kullanımında her uygulama öncesinde düzenli olarak böbrek işlevleri izlenmeli ve infüzyon süresi uzun tutulmalıdır. Ayrıca beraberinde nefrotoksik ilaç kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. GFH azalmış hastalarda güvenilirliğine ait sınırlı yayın vardır.

Erişkinlerde pamidronat tedavisi sonrası gelişen kollapsing fokal segmental glomeruloskleroz bildirilmiştir (76, 79). Nadir vaka örnekleri glomerulosklerozun BP kullanımına bağlı geliştiği sonucuna varmak için yetersiz olmakla birlikte akılda tutulması gereken önemli bir sonuçtur.

Zoledronat, renal toksisitesi yüksek BP’ın başındadır. Bu durum yüksek doz ve kısa infüzyon süresi ile ilişkilendirilmiştir. Renal yarılanma ömrünün uzun olması ve böbreğin hasar onarımı için yeterli zaman bırakmaması birikici renal toksisiteye yol açar. Hastalarda %9-13 oranında akut böbrek hasarı gelişmiş, olguların böbrek biyopsilerinde diffuz tubuler atrofi saptanmış, interstisyel nefrit bulgularına rastlanmamıştır. Ağır renal toksisite riski nedeniyle zoledronatın böbrek işlevleri bozulmakta olan hastalarda veya nefrotoksik ilaç kullanmakta olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (75, 80). Çocuklarda zoledronatın akut yan etkilerinin yüksek olduğu bildirilmiştir, güvenli doz tam olarak bilinmemektedir (81) . Son yıllarda zoledronatın çocuklarda kullanımı azalmıştır.

Ibandronat 3. jenerasyon amino-bifosfonatlardan olup erişkin hastalarda uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Diğer nefrotoksik ilaçlarla sinerjistik etki göstermediğinden doz ayarlanması gerektirmeden kullanım kolaylığı sağlamaktadır (82-84). Ancak ibandronatın çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

Bifosfonatlara bağlı renal hasarın takibinde serum kreatinin düzeyi, kreatinin klirensi, mikroalbuminüri, N-asetil-B-D glukozaminidaz, alfa mikroglobulin, B2 mikroglobulin gibi tubuler ve glomerüler işlevlere ait göstergelere bakılmalıdır. Uzun dönem yan etkilerinin halen tam olarak bilinmemesi nedeniyle ilaç kullanımından önce aileye olası yan etkiler anlatılmalı ve onam formu alınmalıdır.

Diğer Yan Etkiler

Pratik uygulamada önerilen dozlarda ciddi yan etkiler seyrek ve nadiren klinik öneme sahiptir. Ancak sitotoksik ilaçlar olduğundan yüksek dozda kullanıldığında veya eliminasyonu azaldığında ciddi yan etkiler görülebilir (7). Yan etkilerle ilgili bildirimler daha çok erişkin hastalarla ilgilidir. Çocuklarda erişkinlere oranla artmış ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Hipokalsemi, hipomagnezemi, hipokalemi, hipofosfatemisi gibi elektrolit bozuklukları görülebilir. Semptomatik hipokalsemi nadirdir (17, 81). Bu etkileri özellikle ilk infüzyondan sonra daha siktir, tekrarlayan infüzyonlarda daha az oranda görülür (3, 81). En sık görülen yan etkiler infüzyondan 12-36 saat sonra ateş, bulantı, baş ağrısı, kas ağrısı gibi grip benzeri semptomlarla ortaya çıkan akut faz reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar ilaç infüzyonundan sonra 48 saat içinde ortaya çıkar, %15-30 oranında görülebilir, ilaca bağlı sitokin salınımı ile ilgilidir ve basit ağrı kesiciler kullanımı ile kontrol altına alınabilir (7, 17). Enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişme gibi lokal reaksiyonlar görülebilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve özofajit gibi gastrointestinal yan etkiler BP'nin oral kullanımını etkileyen gastrointestinal yan etkilerdir. Haftada bir kullanılan formların çıkmasıyla bu yan etkiler azalmıştır. Daha seyrek olarak anemi, lökopeni, lenfopeni, özellikle aspirine duyarlı astım hastalarında bronkospazm görülebilir. Altta yatan akciğer hastalığı olan hastalarda akut dispne ve pnömoni görülebilir (17, 85). Pamidronat, zoledronat ve klodronat kullanımına bağlı göz komplikasyonları nadiren gelişebilir. Gözdeki enflamasyon sıklıkla geri dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesinden bir iki hafta sonra geriler. Episklerit, konjunktivit, periorbital ödem ve retrobulber optik nörit bildirilen göz komplikasyonları arasındadır. Osteosklerozlu hastalarda işitme kaybı ve aseptik peritonit seyrek görülen yan etkilerdir (17). Bu yan etkilerin çoğu malinitesi olan erişkin hastalarda rapor edilmiştir. Mandibulanın ağrıkesicilerin nadir görülür ancak önemli komplikasyonlardan biridir (7, 17, 86). Uzun süreli pamidronat kullanımıyla osteopetrozis gelişebilir (87). Hastaların yaklaşık yarısında infüzyondan sonra 12 saat içinde özellikle omurga, kaburga ve alt ekstremitelerde kemik ağrıları ortaya çıkabilir. Doz aşımı durumunda hipokalsemi, EKG değişiklikleri, konvulsiyon, kanama, parestezi gelişebilir (17).

Çocuklarda halen tedavi protokollerinin oluşturulamamış olması, çalışmaların küçük gruplarda yapılmış olması ve bu gruplarda kemik hastalığının heterojen olması ile ilgilidir. Kemikteki değişikliklerin tam açıklanabilmesi için kemik biyopsisi gereksinimi duyulmaktadır.

Sonuç olarak, çocukluk çağı böbrek hastalıklarında bifosfonat tedavisi halen araştırma aşamasındadır. Tedavinin kullanım endikasyonu, başlama yaşı, süresi, ideal dozu henüz tam olarak bilinmemektedir, tedavi protokolleri oluşturulmamıştır. Kısa dönem uygulamada yararları gösterilmiş olmakla birlikte uzun dönemde iskelet üzerine olan etkileri ile ilgili kesin veriler yoktur. Yeni kuşak ilaçların çocuklarda kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Çok merkezli, geniş ve homojen hasta grubu içeren randomize çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Klinik çalışmalardan elde edilen bilgilerle BP'nin diğer tedavi seçeneklerinin yarar sağlamadığı seçilmiş hastalarda kullanılması yaşanabilecek yan etkileri ve komplikasyonları en aza indirecektir. Bifosfonat tedavisinden önce beslenme ve egzersiz düzeninin sağlanması, yeterli kalsiyum ve D vitamini desteğinin verilmesi önemlidir. Bifosfonat tedavisinin yanında kemik yapımını arttıracak tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için de çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Graham R, Russell G: Bisphosphonates: Mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007; 119: 150-162
2. Fleisch H: Biphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J* 2003; 12: 142-146
3. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Langue G, Travers R: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-952
4. Glorieux FH: The use of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1491-1495
5. Glorieux FH: Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2007; 119: 163-165
6. Shoemaker LR: Expanding role of bisphosphonate therapy in children. *J Pediatr* 1999; 134: 264-267
7. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ: Therapy insight: The risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nature Clinical Practice Oncology* 2007; 4: 42-55
8. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR: Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327: 469-472
9. Jagdev SP, Purohit P, Heatley S, Herling C, Coleman RE: Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001; 12: 1433-1438
10. Inoue Y, Shimojo N, Suzuki S, Arima T, Tomiita M, Minagawa M, Kohno Y: Efficacy of intravenous alendronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 909-912
11. Bachrach LK, Ward LM: Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 400-409
12. Allgrove J: Biphosphonates. *Arch Dis Child* 1997; 76: 73-75
13. Rodan GA, Fleisch HA: Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97: 2692-2696
14. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Malouf N, Gottschalk FA, Pak CY: Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294-1301
15. Lin JH: Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85

16. Rodd C: Bisphosphonates in dialysis and transplantation patients: Efficacy and safety issues. *Peritoneal Dialysis International* 2001; 21:256-260
17. Tanvetyanon T, Stiff PJ: Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006; 17: 897-907
18. Aström E, Söderhäll S: Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86: 356-364
19. Papapoulos SE, Cremers SC: Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007; 356: 1075-1076
20. Acott PD, Wong JA, Crocker JF, Lang B, O'Regan P, Renton KW: Pamidronate distribution in pediatric renal and rheumatologic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 1013-1019
21. Cunningham J: Bisphosphonates in the renal patient. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1505-1507
22. Shaw NJ: Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 33-39
23. Munns CFJ, Cowell CT: Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5: 262-272
24. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-1271
25. Steelman J, Zeitler P: Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions. *J Pediatr* 2003; 142: 417-423
26. Fujii N, Hamano T, Mikami S, Nagasawa Y, Isaka Y, Moriyama T, Horio M, Imai E, Hori M, Ito T: Risedronate, an effective treatment for glucocorticoid-induced bone loss in CKD patients with or without concomitant active vitamin D (PRIUS-CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1601-1607
27. Kikuchi Y, Imakiire T, Yamada M, Saigusa T, Hyodo T, Kushiyaama T, Higashi K, Hyodo N, Yamamoto K, Suzuki S, Miura S: Effect of risedronate on high-dose corticosteroid-induced bone loss in patients with glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1593-1600
28. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T: Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology* 2005; 44: 813-818
29. Thornton J, Ashcroft DM, Mughal MZ, Elliott RA, O'Neill TW, Symmons D: Systematic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of low bone mineral density and fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2006; 91: 753-761
30. Sumník Z, Land C, Rieger-Wettengl G, Körber F, Stabrey A, Schoenau E: Effect of pamidronate treatment on vertebral deformity in children with primary osteoporosis. A pilot study using radiographic morphometry. *Horm Res* 2004; 61: 137-142
31. Zacharin M: Current advances in bone health of disabled children. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 545-551
32. King W, Levin R, Schmidt R, Oestreich A, Heubi JE: Prevalence of reduced bone mass in children and adults with spastic quadriplegia. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 12-16
33. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH, Miller F, Harcke HT, Bachrach SJ: Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2002; 141: 644-651
34. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, Galbiati E, Corona F, Luisetto G, Giuntini D, Picco P, Brandi ML, Falcini F: Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: A prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1960-1966
35. Cimaz R, Gattorno M, Sormani MP, Falcini F, Zulian F, Lepore L, Bardare M, Chiesa S, Corona F, Dubini A, Lenhardt A, Martini G, Masi L, Bianchi ML: Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2002; 29: 1786-1792
36. Speiser PW, Clarson CL, Eugster EA, Kemp SF, Radovick S, Rogol AD, Wilson TA: Bisphosphonate treatment of pediatric bone disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005; 3: 87-96
37. Acott PD, Wong JA, Lang BA, Crocker JF: Pamidronate treatment of pediatric fracture patients on chronic steroid therapy. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 368-373
38. Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 373-379
39. Sargent JT, Smith OP: Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders. *Br J Haematol* 2010; 149: 465-477
40. Mathur M, Sykes JA, Saxena VR, Rao SP, Goldman GM: Treatment of acute lymphoblastic leukemia-induced extreme hypercalcemia with pamidronate and calcitonin. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 252-255
41. Chatterjee M, Speiser PW: Pamidronate treatment of hypercalcemia caused by vitamin D toxicity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1241-1248
42. Kerdudo C, Aerts I, Fattet S, Chevret L, Pacquement H, Doz F, Michon J, Garabedian M, Orbach D: Hypercalcemia and childhood cancer: A 7-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 23-27
43. Auron A, Tal L, Srivastava T, Alon US: Reversal of hypercalcemic acute kidney injury by treatment with intravenous bisphosphonates. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 613-617
44. Bereket A, Erdogan T: Oral Bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics* 2003; 111: 899-901
45. Freundlich M, Alanzo E, Bellorin-Font E, Weisnger JR: Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1396-1401
46. Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinamba AL, França A, Souto MF: Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2002; 18: 133-139

47. Schwaderer AL, Cronin R, Mahan JD, Bates CM: Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2209-2214
48. Weisinger JR: Bone loss in hypercalciuria: Cause or consequence? *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 46-48
49. Srivastava T, Alon US: Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1569-1573
50. Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD: Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 578-583
51. Freundlich M, Alon US: Biphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2215-2250
52. Heller HJ, Zerwekh JE, Gottschalk FA, Pak CY: Reduced bone formation and relatively increased bone resorption in absorptive hypercalciuria. *Kidney Int* 2007; 71: 808-815
53. Hamdy NA, McCloskey EV, Brown CB, Kanis JA: Effects of clodronate in severe hyperparathyroid bone disease in chronic renal failure. *Nephron* 1990; 56: 6-12
54. Ala-Houhala I, Saha H, Liukko-Sipi S, Ylitalo P, Pasternack A: Pharmacokinetics of clodronate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 699-705
55. Beigel AE, Rienhoff E, Olbricht CJ: Removal of clodronate by haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2266-2268
56. Saha H, Ala-Houhala IO, Liukko-Sipi SH, Ylitalo P, Pasternack AI: Pharmacokinetics of clodronate in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 204-209
57. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burriss L, Bogнар I, Durkin P, Tellis V, Greenstein S, Schechner R, Figueroa K, McDonough P, Wang G, Malluche H: Prevention of bone loss in renal transplant recipients: A prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2669-2676
58. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Reichelt A, Kirste G, Olschewski M, Schollmeyer PJ: Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1004-1008
59. Cruz DN, Brickel HM, Wysolmerski JJ, Gundberg CG, Simpson CA, Kliger AS, Lorber MI, Basadonna GP, Friedman AL, Insogna KL, Bia MJ: Treatment of osteoporosis and osteopenia in long-term renal transplant patients with alendronate. *Am J Transplant* 2002; 2: 62-67
60. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Nobile M, Rigotti P, Bonfante L, Marchini F, Zaninotto M, Dalle Carbonare L, Sartori L, Crepaldi G: Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2111-2117
61. El-Husseini AA, El-Agroud AE, El-Sayed MF, Sobh MA, Ghoneim MA: Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplant children and adolescents. *Pediatr Transplantation* 2004; 8: 357-361
62. Bergner R, Diel IJ, Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M: Differences in nephrotoxicity of intravenous bisphosphonates for the treatment of malignancy-related bone disease. *Onkologie* 2006; 29: 534-540
63. Jackson GH: Renal safety of ibandronate. *Oncologist* 2005; 10: 14-18
64. Grenda R, Karczmarewicz E, Rubik J, Matusik H, Płodowski P, Kiliszek M, Piskorski J: Bone mineral disease in children after renal transplantation in steroid-free and steroid-treated patients - a prospective study. *Pediatr Transplant* 2010; 15(2): 205-213
65. Chang JT, Green L, Beitz J: Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349: 1676-1679
66. Brummen C, Hamdy NA, Papapoulos SE: Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. *Studies of young patients with severe osteoporosis. Medicine* 1997; 76: 266-283
67. Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH: Sclerotic metaphyseal lines in a child treated with pamidronate: Histomorphometric analysis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1191-1193
68. Klein GL, Bachrach LK, Holm IA: Effects of pharmacologic agents on bone in childhood: An editorial overview. *Pediatrics* 2007; 119: 125-130
69. Chan YY, Bishop NJ: Clinical management of childhood osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 280-286
70. Hoekman K, Papapoulos SE, Peters AC, Bijvoet OL: Characteristics and bisphosphonate treatment of a patient with juvenile osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 952-956
71. Grissom LE, Harcke HT: Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 226-229
72. Shaw NJ, Bishop NJ: Bisphosphonate treatment of bone disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 494-499
73. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A: Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60: 68-73
74. Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP, Jung A, Chatelanat F: Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1983; 1:471
75. Munier A, Gras V, Andrejak M, Bernard N, Jean-Pastor MJ, Gautier S, Biour M, Massy Z: Zoledronic acid and renal toxicity: Data from French adverse effect reporting database. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1194-1197
76. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fennes AZ, Loon NR, Jagannath S, Kuhn JA, Dratch AD, D'Agati VD: Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1164-1172
77. Banerjee D, Asif A, Striker L, Preston RA, Bourgoignie JJ, Roth D: Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: The postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: E18
78. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, Abulezz SR, Bonsib SM, Wallach J, Walker PD: Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004; 65: 634-641

79. Kunin M, Kopolovic J, Avigdor A, Holtzman EJ: Collapsing glomerulopathy induced by long-term treatment with standard-dose pamidronate in a myeloma patient. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 723-726
80. Von Moos R: Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *Oncologist* 2005;10: 19-24
81. Högl W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT: Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J Pediatr* 2004; 145: 701-704
82. Von Moos R, Caspar CB, Thürlimann B, Angst R, Inauen R, Greil R, Bergstrom B, Schmieding K, Pecherstorfer M: Renal safety profiles of ibandronate 6 mg infused over 15 and 60 min: A randomized, open-label study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1266-1270
83. Body JJ, Diel IJ, Tripathy D, Bergstrom B: 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
84. Perazella MA, Markowitz GS: Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74: 1385-1393
85. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH: Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 231-234
86. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moullopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-8587
87. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S: Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 457-463