

## FİZİKSEL TIP

### POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZDA ALENDRONAT TEDAVİSİ

#### ALENDRONATE TREATMENT IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Belgin KARAOĞLAN MD\*

\* Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. FTR Klinik Şefi

#### ÖZET

Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde son yıllarda kullanılan kemik rezorpsiyonunun potent inhibitörleridir. Bu grupta ilk kullanıma giren ve bir çok ülkede onay almış bifosfonatlar etidronat ve alendronat olup, bu çalışmada amaç alendronatın postmenapozal osteoporozdaki kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkisini araştırmaktır. Postmenapozal dönemde ve DEXA ile yapılan densitometrik ölçümlerde L2-L4 lomber omurga ve femur boyunda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre osteoporoz tanısı konan 50 kadın rastgele 2 gruba ayrıldı. İlk gruba 24 ay süre 10mg alendronat + 1000mg kalsiyum, 2. gruba sadece kalsiyum 1000mg verildi. Tedavi sonunda elde edilen kemik mineral yoğunlukları başlangıca göre, ilk grupta L2-L4 lomber omurgada vakaların %52 sinde %8-10, %36 sında %3-5 oranında, femur boyunda ise %52 sinde %8-10, %28 inde %3-5 oranında yükselmiş olarak tespit edildi. Sadece kalsiyum verilen grupta ise 24 ay sonunda L2-L4 lomber omurgada %72 sinde, femur boyunda %76 sında %1-3 oranında düşme saptandı.

Gruplar arasında tedaviden sonraki değerler ve t skorları karşılaştırıldığında ise alendronat + kalsiyum grubunda sadece kalsiyum grubuna göre anlamlı bir yükseklik söz konusu idi ( $p<0.01$ ).

Tedavi süresince 2 grupta da ilaca ait önemli bir yan etkiye rastlanmadı. Sonuç olarak alendronatın özellikle postmenapozal osteoporozda kemik mineral yoğunluğu üzerine etkili, iyi seçilmiş vakalarda önemli yan etkisi olmayan bir ajan olduğu görüşüne varıldı.

**Anahtar sözcükler :** Postmenapozal osteoporoz, bifosfonatlar, alendronat

#### SUMMARY

Bisphosphonates, potent inhibitors of bone resorption are being widely used for osteoporosis during the recent years. Among this group of drugs etidronate and alendronate are the first used and approved in many countries. The goal of this study, is to evaluate the effect of alendronate on bone mineral density in post menopausal osteoporosis. For this purpose, 50 female patient in postmenopausal period who have diagnosed as having osteoporosis according to WHO criteria were divided randomly into two equal groups. First group received 10mg of alendronate plus 1000mg calcium for 24 months, whereas the second groups received only 1000mg calcium for the same period. After the treatment, in the first group we observed improvement in bone mineral density of L2-L4 vertebra as 8-10% in 52% of cases and in 36% of cases as 3-5% and in femur neck 8-10% increase in 52% of cases and in 28% of cases 3-5% increase have been demonstrated. In the second group after 24 months of treatment bone mineral density decreased in L2-L4 vertebra and in femur neck about 1-3% in 72% and 76% of cases respectively. When overall results posttreatment and t scores compared, there is a significant difference in the first group receiving alendronate and 1000mg calcium than the second group receiving 1000mg calcium only ( $p<0.01$ ). During the therapy no major side effects were encountered in both groups. As a conclusion, alendronate especially in selected cases of postmenopausal osteoporosis found effective on bone mineral density.

**Key words :** Postmenopausal osteoporosis, bisphosphonates, alendronate

#### GİRİŞ

Osteoporozun son yıllarda kabul görmüş tanımı, kemik kütlesinin azalması, kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması ve bunlar sonucu frajilite ve fraktür riskinin artmasıyla karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olduğu şeklindedir (1,2).

Osteoporoz ve tedavisi ile ilgili son 20 yılda çok sayıda araştırma yapılmıştır ve sonuçlar teşhis, korunma ve tedavi açısından cesaret vericidir. (2,3).

Bifosfonatlar, osteoporoz tedavisi ve korunmasında başarılı bir aday olarak gösterilen kemik rezorpsiyonunun potent inhibitörleridir. Aslında kalsiyum metabolizması üzerine etkileri 30 yıldan beri bilinmekle birlikte, kemik hastalıklarının tedavisinde kullanımı son yıllarda gündeme gelmiştir. Bu grupta etidronat, klodronat, tiludronat, pamidronat, alendronat, risedronat ve ibandronat şeklinde çeşitli klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Şu anda postmenapozal ve diğer osteoporoz formlarının tedavisinde bir çok ülkede onay almış ve yaygın olarak

kullanılmakta olan bifosfonatlar etidronat ve alendronatdır (4,5).

Biz bu çalışmada postmenapozal osteoporoz tedavisinde alendronatın etkinliğini araştırmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya aldığımız olgular postmenapozal dönemde ve son altı aydan beri osteoporoz ile ilgili herhangi bir ilaç tedavisi almayan, gastrointestinal sistemle ilgili o anda ve özgeçmişinde herhangi bir şikayeti olmayan kadınlardı. DEXA (LUNAR) cihazı ile yapılan dansitometrik ölçümlerinde anteroposterior omurga (AP spine) ve kalça boyun (femur neck) kemik mineral yoğunlukları (KMY) değerlendirildi.

Sekonder osteoporoz yapabilecek nedenler araştırılarak ekarte edilen hastalardan sonra kalan 50 postmenapozal kadın rastgele 2 eşit gruba ayrıldı.

İlk gruba sabah alendronat 10mg tablet verilerek 30 dakika süreyle dik pozisyonda kalması ve bir şey yememesi önerildi. Bu gruba ilave olarak 1000mg kalsiyum verilirken 2. gruba sadece 1000mg kalsiyum verildi. Bütün olgularda başlangıçta ve 2 ayda bir rutin biyokimyasal tetkikler özellikle serum Ca, P değerleri, alkalin fosfat, spot idrarda Ca ve kreatinin oranları belirlendi. Direkt 2 yönlü omurga grafileri ve DEXA ile KMY ölçümleri tedaviden önce, 1. yıl ve 2. yıl sonunda değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde bağımsız gruplarda iki yüzde arasındaki farkı önemlilik testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

Her iki gruptaki postmenapozal kadınların L2-L4 AP omurga ve femur boyun KMY ları genç erişkin referans popülasyonuna göre ortalamadan en az 2,5 standart sapma düşüktü.

Gruplar yaş, menapoz yaşı, vücut kitle indeksi, KMY ları, günlük kalsiyum alımları açısından benzerdi (Tablo I). Kadınların tamamı ev hanımı idi.

Alendronat (10mg) + kalsiyum (1000mg) alan grupta 24 ay sonunda L2-L4 AP omurga KMY de %52 olguda %8-10 oranında, %36sında %3-5 oranında yükselme tesbit edildi. Femur boyun KMY'de de %52 sinde %8-10, %28 inde %3-5 oranında yükselme tesbit edildi (p<0.01). Her iki grupta hastaların %12 sinde değişiklik olmadı, %8 inde ise az oranda düşme tesbit edildi.

Sadece kalsiyum alan grupta ise 24 ayda L2-L4 AP omurga KMY'da, %72 sinde %1-3 oranında azalma olup, %28 inde değişme olmadığı, femur boyunda ise %76 sında %1-3 oranında düşme, %24 ünde belirgin değişme olmadığı dikkat çekti.

Gruplar arasında 24 aylık tedavi süresinden sonraki L2-L4 AP

**Tablo I:** Grupların Özellikleri

	Alendronat+Kalsiyum (1. grup) n=25	Kalsiyum (2. grup) n=25	Gruplar arası fark
Yaş	54.5±6.5	53.7±6.3	P>0.01
Menapoz Süresi (Yıl)	6±4	6±3	p>0.01
Vücut Kütle İndeksi (BMI) kg/cm <sup>2</sup>	27.2±3.7	28.1±4.2	p>0.01

**Tablo II:** Başlangıç ve tedavi sonu L2-L4 lomber omurga ve femur boynu KMY ve t skorları.

		Tedaviden önce (n=25)		Tedaviden sonra (n=25)		P* değeri
		L2-L4	Femur boynu	L2-L4	Femur boynu	
Alendronat + Kalsiyum tedavi grubu (1. grup)	KMY	0.864±0.129	0.762±0.13	0.977±0.19	0.795±0.187	<0.01
	t skoru	-2.80±1.08	-1.81±1.08	-1.86±1.58	-1.56±1.54	<0.01
Kalsiyum tedavi grubu (2. grup)	KMY	0.852±0.520	0.754±0.26	0.835±0.187	0.721±0.74	>0.01
	t skoru	-2.90±2.23	-1.83 ( 2.02	-3.06±1.54	-1.99±1.34	>0.01

\* P değeri hem L2-L4 lomber omurga hem de femur boynu KMY ve t skorları için geçerlidir.

omurga ve femur boyun KMY ları ve t skorları karşılaştırıldı-ğında alendronat + kalsiyum alan grupta, sadece kalsiyum alan gruba göre anlamlı bir fark söz konusu idi ( $p<0.01$ ) (Tablo II).

Tedavi süresince her 2 gruptan birkaç olguda zaman zaman hafif sırt-bel ağrısı, abdominal ağrı yakınması oldu fakat önemli boyutlarda değildi ve tedaviyi kesmeyi gerektirmedi.

## TARTIŞMA

Kemik metabolizmasını etkileyen ilaçlar yeni oluşacak kemiğin kalitesinde bozulma riski de taşımaktadır. Bu yüzden kemik kalitesini araştıran analizler yapılmaktadır.

Bifosfonatlar tek karbon atomuna bağlanmış iki fosfonat grubu içeren, kemik rezorpsiyonunu önemli boyutlarda inhibe eden ve genel olarak eliminasyon yarı ömürleri uzun olan ajanlardır.

Bifosfonatların tedavide esas kullanım alanları, kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek amacıyla paget hastalığı, malign hiperkalsemi, multipl myeloma, kemik metastazları, en yoğun olarak da osteoporoz, kalsifikasyon inhibisyonu amacıyla ise heterotopik ossifikasyon ve diş taşlarıdır (4).

Bu gruptaki ilaçlar öncelikle hayvan deneylerinde kullanılmıştır. Bunlardan ibandronat oldukça potent ve daha düşük dozda etkili bir ajandır. Kilogram başına 1-14mg/gün verilerek yapılan hayvan çalışmalarında hem kemik yoğunluğunu yükseltmiş hem de kemik kalitesini artırmıştır. Alendronat ve klodronat ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (6-7).

Postmenapozal osteoporozlu hastalarda bir gruba 2.5mg sıklık, diğer gruba 2.5mg devamlı risedronat ve 3. gruba plasebo verilerek yapılan çalışma 3 yıl sürmüştür. Her 3 gruba günde 1gr kalsiyum ilave edilmiş risedronat gruplarında 2 yıl sonundaki spinal ve femur kemik yoğunluğunda artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, 3 yıl sonunda anlamlı olarak değerlendirilmiştir (8).

Osteoporoz tedavisinde ilk olarak onay almış olan bifosfonatlar etidronat ve alendronattır. Etidronatın sıklık 4 yıl ve üzerindeki çalışmalar, spinal KMY nu artırdığını ve iyi tolere edildiğini göstermiş ancak fraktür üzerine etkisi gösterilememiş ve osteomalaziye yol açabileceği belirtilmiştir (9).

Alendronat ile ilk rapor edilen çalışma Liberman ve arkadaşlarının 994 postmenapozal kadında 3 yıl süreyle yaptığı çalışmadır. Omurga ve kalçada sırasıyla %8.8 ve %5.9 oranında kemik yoğunluğunda artma ve vertebra fraktür riskinde azalma tesbit edilmiştir (11).

Alendronatla ilgili diğer çalışma 2027 postmenapozal kadında 3 yıl süreyle yapılandır ve yaklaşık %50 oranında yeni klinik omurga ve kalça fraktür gelişme insidansında azalma bulunmuştur (12).

Devam eden hormon replasman tedavisine (HRT) günde 10mg alendronat eklenerek yapılan 428 postmenapozal kadını içeren çalışmada, 12 aylık tedaviden sonra HRT + alendronat grubunda tek başına HRT kullananlara göre lomber vertebra ve femur trokanterde anlamlı bir artış tesbit edildiği bildirilmiştir (13).

Alendronat 5mg, 10mg ve 20mg in karşılaştırıldığı çalışmada en etkili ve yeterli dozun 10mg olduğu belirtilmiş ve bu dozda 36 aylık kullanım sonucunda omurgada ortalama %10.3, femur boynunda %6.3 oranlarında yükselme tesbit edilmiştir. Kalsiyum desteği ile 36 ay takip edilen ikinci grupta ise omurga ve femur KMY unda düşme (%0.7-1.2) tesbit edilmiştir (14).

Bizde çalışmamızda 24 aylık alendronat (10mg)+kalsiyum(1000mg) verdiğimiz grupta L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> lomber omurgada olguların %88 inde, femur boynunda ise %80 inde %3 den %10 a varan oranlarda yükselme saptadık. Tek başına kalsiyum kullanan grupta ise L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> lomber omurga ve femur boynunda sırasıyla %72 ve %76 sında %1-3 oranında düşme olduğunu belirledik.

Serumda kemiğe spesifik alkalin fosfat düzeyinde düşme elde edilen çalışmada 6 aydan sonra plato çizdiği belirtilmiştir (14). Bizim vakalarımızda 4. ay kontrolünde 1. gruptaki 8 hastada (%32) alkalin fosfatada hafif düşme oldu fakat anlamlı değildi ( $p>0.01$ ). Bunun nedeni kemiğe spesifik alkalin fosfatı değerlendirilememiz olabilir. Alendronat ile yapılan tedavilerde istenmeyen etki insidansında tedavi grupları arasında fark bulunmadığı bildirilmektedir (13,14). Hastalarımızın çok az bir kısmında hafif bel ve sırt ağrısı ve abdominal ağrı yakınması oldu fakat her 2 grupta da böyle vakalar mevcuttu ve tedaviyi kesmeyi gerektirmedi.

Sonuç olarak osteoporoz tedavisinde alendronat kemik mineral yoğunluğunu hem omurga hem kalçada belirgin şekilde artı-

ran ve iyi seçilmiş vakalarda kullanmak şartıyla, önemli bir yan etkiye neden olmayan bir bifosfonat üyesi görünümündedir. Ancak bilindiği gibi kemikte fraktürü belirleyen tek öğe KMY değildir ve kullanılan tedavi ajanlarının kemiğin kalitesinde ne Şekilde etkilediğini araştıran çalıŐmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Kanis J A. Osteoporosis. Third edition, Oxford; MPG Books ltd, 1998: 1-22.
2. Birdwood G. Osteoporosis Understanding and Its Treatment, First Edition, Newyork and London: The Parthenon Publishing Group, 1996: 1-7.
3. Fanti P. Monier-Faugere M C. Geng z, et al. The Phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats. Osteoporosis Int. 1998; 8:274-281.
4. Russell R G G. Croucher PI. Rogers MJ. Biphosphonates: Pharmacology, Mechanisms of action and clinical uses. Osteoporosis Int. 1999; 2: 66-80.
5. Lalla S. Hotnorn LA. Hoay N. et al. Lifelong administration of high doses of ibandronate increases bone mass and maintains bone quality of lumbar vertebrae in rats. Osteoporosis Int 1998; 8: 97-103.
6. Guy JA. Shea M. Peter CP et al. Continuous alendronate treatment throughout growth, maturation and aging in the rat results in increases in bone mass and mechanical properties. Calcif Tissue Int 1993; 53: 283-238.
7. Lepola VT. Hannuniemi R. Kippo K et al. Longterm effects of clodronate on growing rat bone. Bone 1996; 18: 191-196.
8. Clemmeson B. Raun P. Zegels B et al. A 2-year phase II study with 1-year of follow up of risedronate (ne-58095) in postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int 1997; 7: 488-495.
9. Harris ST. Watts NB. Jackson RD et al. Four year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. Am J Med 1993; 95:557-567.
10. Liberman UA. Weiss SR. Brülls et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333: 1437-1443.
11. Liberman UA. Weiss SR. Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333: 1437-1443.
12. Block DM. Cummings SR. Korpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures, Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348: 1535-1541.
13. Lindsay R. Cosman F. Lobo RA et al. Alendronate therapy in addition to hormonal replacement therapy in osteoporosis: A randomised controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3076-3081.
14. Yates AJ. Rodan GA. Alendronate and osteoporosis. Elsevier Trends Journals 1998; 3(12): 69-78.