

Postmenopozal Osteoporozda Kalsitriol ve Kalsitriol + Alendronat Kombine Tedavisinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF COMBINATION THERAPY OF CALCITRIOL AND CALCITRIOL + ALENDRONATE IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

İlkan DÜNDER*, Yusuf ÜSTÜN**, Yaprak ENGİN**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğretim Görevlisi,

** Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Araştırma Görevlisi, ANKARA

Özet

Amaç: Postmenopozal osteoporozu olan hastalarda kalsitriol ile kalsitriol + alendronat kombine tedavisinin kemik turnover ve kemik yoğunluğu üzerine etkilerini karşılaştırmak.

Materyel ve Metod: Eylül 1998 - Eylül 1999 tarihleri arasında AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve osteoporozu saptanan 78 hasta rasgele ya 0.5 mg/gün kalsitriol yada 0.5 mg/gün kalsitriol + 10 mg/gün alendronat kombine tedavisi almak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası kemik dansitometri ve biyokimyasal tetkikler istendi (serum kalsiyum, fosfor, al-kalen fosfataz, üriner kalsiyum, serum osteokalsin değerleri).

Bulgular: Tedavi sonrasında üriner kalsiyum düzeyi kalsitriol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken ($p < 0.05$), kombine tedavi grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Kemik mineral yoğunluğu (BMD) değişim yüzdesi kombine tedavi alan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: Kombine kalsitriol + alendronat tedavisi tek başına kalsitriol tedavisinden daha etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, Kalsitriol, Kalsitriol + alendronat tedavisi

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:270-273

Summary

Objective: To compare the effects of calcitriol and calcitriol + alendronate combination therapies on bone turnover and bone density in postmenopausal osteoporosis patients.

Materials and Methods: Seventy-eight osteoporotic patients applied to Ankara University Faculty of Medicine, Gynecology and obstetrics Department between september 1998 and september 1999, were randomized to take either 0.5 mg/day calcitriol or 0.5 mg/day calcitriol + 10 mg/day alendronate combination therapies. Before and after the treatment, bone mineral densitometer and biochemical markers (serum calcium, serum osteocalcin values) were studied.

Findings: Urinary calcium level after the treatment increased, in a statistically significant manner in calcitriol group ($p < 0.05$); whereas there was no statistically significant change in combination therapy group. A statistically significant increase was found in bone mineral density change percent in combination therapy group ($p < 0.05$).

Conclusion: Combination therapy of calcitriol + alendronate is more effective than calcitriol therapy in postmenopausal osteoporosis.

Key Words: Postmenopausal osteoporosis, Calcitriol, Calcitriol + alendronate therapy

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:270-273

Osteoporoz, kemiğin mikroskopik yapısının bozulması ve buna bağlı olarak kemiğin mineral yoğunluğunun azalması, fragilitesinin ve kırılma riskinin artmasıdır. Genellikle kemik yoğunluğundaki azalma kırıkların ortaya çıktığı düzeye ulaşıncaya kadar osteoporoz klinik bulgu vermemektedir. Kifoz, paraspinal kaslarda hasasiyet, kırıklara bağlı eklem ağrıları ve hareket kaybı

osteoporozun klinik bulgularıdır. Postmenopozal osteoporozda en sık rastlanan kırıklar travmaya bağlı radius ve ulna kırıkları ile vertebra ve femur kemiği boynu kırıklarıdır (1).

Klinik uygulamada postmenopozal kadınlarda rutin kemik kütlesi ölçümü tartışmalıdır. Her ne kadar kemik dansitesinin subnormal seviyelerini göstermede bilgilendirici ise de tek bir bazal ölçüm ilerde oluşacak kemik kaybını göstermede yetersiz kalacaktır. Postmenopozal dönemde kemik kaybı daha çok trabeküler olduğu için bu tip kemik kaybını saptayabilecek yöntemler kullanılmalıdır. Bu nedenle kantitatif komputize tomografi ve dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA); tek foton absorpsiyometrisine tercih edilir (2).

Geliş Tarihi: 20.09.2000

Yazışma Adresi: Dr. İlkan DÜNDER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Cebeci, ANKARA

Östrojen, erken ve geç postmenopozal kadınlarda kemik kaybını önlemede oldukça efektif olmasından dolayı özellikle vertebra ve kalça kemiği kırıklarının önlenmesi amacıyla uzun dönem kullanılması gerekli bir hormondur (3). Kontrollü prospektif çalışmalarda hormon replasman (HRT) tedavisi alan olguların kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümlerinde, 12 aylık tedavi sürecini takiben lomber vertebra ölçümlerinde %2-8 ve femur boyunda ise %2-3 artış gözlenmiştir (4,5,6,7,8).

Diğer taraftan alendronat sodyumun (monosodium 4-amino, 1-hydroxybutyridene-1, 1-biphosphonate) güçlü ve selektif bir osteoklast aracılı kemik rezorpsiyon inhibitörü olduğu saptanmıştır (3). Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda alendronat sodyumun, 12 aylık tedavi sürecini takiben yapılan dansitometri ölçümlerinde tedavi öncesi ile kıyaslandığında lomber vertebra %3.5-6 ve femur boyunda ise %2-3'lük artışlar sağladığı bildirilmiştir (9-11).

Günümüzde bir diğer ajan olan kalsitriolün, kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu arttırdığı ve kemik kütlesi kaybını azalttığı bilinmektedir. Bu ajanın osteoblastik aktiviteyi uyarıcı etkisi de bu klasik etkilere eklenebilir. İn vitro osteoblastlar tarafından osteokalsin yapımı kalsitriol varlığını gerektirir. İn vivo osteoporotik kişilerde kalsitriol tedavisini takiben osteokalsin düzeyinde artış saptanmıştır (12).

Bu çalışmada 45-65 yaş arası postmenopozal osteoporozu bulunan 78 hastada kalsitriol ve kalsitriol + alendronat sodyum kombine tedavilerinin kemik turnover ve kemik yoğunluğu üzerine etkilerinin biyokimyasal belirleyiciler ve dansitometrik tetkik yoluyla karşılaştırılmasını amaçladık.

Materyel ve Metod

Eylül 1998 ile Eylül 1999 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran ortalama yaşları 55 (X±SD=55.32±10) olan ve postmenopozal osteoporozu saptanan 78 kadın çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri; osteoporozu olan, sağlıklı 45-65 yaş arası majör sistemik hastalığı olmayan, kemik metabolizmasını değiştirme potansiyeline sahip ilaç kullanmayan, osteoporozu olan ve BMD'de T-skor < -2.5 olan olgular olarak belirlendi.

Tüm hastalardan tedavi öncesi kemik dansitometrisi ve biyokimyasal tetkikler (serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfat, üriner kalsiyum, serum osteokalsin) istendi. Kemik mineral dansitesi (BMD), lumbal spinadan ve proksimal femurdan DEXA (Hologic QDR 2000) kullanılarak ölçüldü. Bunların yanısıra tüm hastalar osteoporoz riski açısından sorgulandı (beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, özgeçmiş, soygeçmiş, jinekolojik öykü, obstetrik öykü).

Çalışmaya başlandığı tarihten itibaren ilk altı ay içerisinde başvuranlara 0.5 mg/gün kalsitriol

(Rocaltrol/Roche) tedavisi (47 hasta), ikinci altı ayda başvuranlara ise 0.5 mg/gün kalsitriol ve 10 mg/gün alendronat sodyum (Fosomax/MSD) kombine tedavisi (31 hasta) planlanarak toplam 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların hepsine, eş zamanlı olarak aynı kombine oral (östrojen + progesteron) hormon replasman tedavisi başlandı. Hastalara alendronat sodyumu sabah kahvaltından ve kullanıyorsa diğer ilaçlarından 30 dakika önce bir bardak suyla almaları, takiben 30 dakika boyunca yatmamaları veya uzanmamaları gerekliliği öğütlendi.

Hastaların 6. ve 12. aylarda spinal ve femur boynu BMD'leri ölçüldü. Ayrıca 3., 6. ve 12. aylarda serum kalsiyum, fosfat, alkalen fosfat, 24 saatlik idrarda kalsiyum, serum osteokalsin değerleri ölçüldü.

İki tedavi grubunun sonuçlarının karşılaştırılmasında Student's t testi kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular

Tedaviye başlamadan önce iki tedavi grubunun da bazal karakteristikler açısından benzer olduğu izlendi (Tablo 1).

Kalsitriol grubunda ortalama yaş 54.3±10.6 iken kombine grupta 55.1±9.8 olarak bulundu (p=0.741). Menopoz süresi kalsitriol grubunda 9.7±5.1 iken kombine grupta 10.2±4.3 olarak bulundu (p=0.658). Olguların vücut ağırlıklarının sırasıyla 64.8±6.4 ve 66.1±7.2 olduğu gözlemlendi (p=0.412). BMD değerleri (gr/cm²; T-skor), kalsitriol grubunda femur boynu için 0.816±0.13; -3.3±0.14 vertebra için 0.812±0.25; -2.8±0.2 total vücut için 0.861±0.24; -3.2±0.16 iken kombine grupta sırasıyla 0.815±0.15; -3.2±0.13, 0.807±0.32; -2.64±0.26 ve 0.848±0.31; -3.1±0.19 olarak bulunmuştur. Serum kalsiyumu (mg/dl), kalsitriol grubunda 9.81±0.32 iken kombine grupta 9.7±0.26 idi (p=0.119). Serum fosforu (mg/dl), kalsitriol grubunda 3.7±0.23 iken kombine grupta 3.83±0.20 idi (p=0.012). Serum alkalen fosfat (UI), kalsitriol grubunda 192±40 iken kombine grupta 189±38 idi (p=0.745). Üriner kalsiyum (mg/24h) kalsitriol grubunda 203±28 iken kombine grupta 200±30 idi (p=0.658) (Tablo 1).

Serum kalsiyum, fosfat ve alkalen fosfat düzeyi tedavi sonrası her iki grupta da anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0.05). Üriner kalsiyum düzeyi kalsitriol grubunda anlamlı bir artış gösterirken kalsitriol+alendronat sodyum grubunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (Tablo 2,3).

Her iki grupta da kemik mineral dansitometri ölçümlerinde anlamlı bir iyileşme saptanmıştır. Her ne kadar başlangıç BMD'lerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olsa da, BMD değişim yüzdesi alendronat + kalsitriol alan grupta, sadece kalsitriol alan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Kalsitriol grubunda BMD artışı özellikle 12. ay kontrolünde artış göstermiş fakat bu artış da kombine

Tablo 1.

Özellikler	Kalsitriol	Kalsitriol + Alendronat Na
Yaş	54.3±10.6	55.1±9.8
Menopoz süresi (yıl)	9.7±5.1	10.2±4.3
Kilo (kg)	64.8±6.4	66.1±7.2
BMD (gr/cm ² ; T-skor)		
Femur boynu	0.816±0.13 ; -3.3±0.14	0.815±0.15 ; -3.2±0.13
Vertebra	0.812±0.25 ; -2.8±0.2	0.807±0.32 ; -2.64±0.26
Total vücut	0.861±0.24 ; -3.2±0.16	0.848±0.31 ; -3.1±0.19
Serum Kalsiyum (mg/dl)	9.81±0.32	9.7±0.26
Serum Fosfor (mg/dl)	3.7±0.23	3.83±0.20
Serum alkalen fosfataz (UI)	192±40	189±38
Üriner kalsiyum (mg/24h)	203±28	200±30

tedavi grubunun altında kalmıştır (Tablo 4).

Tartışma

Bu çalışma kalsitriol + alendronat sodyumun 1 yıllık tedavi periyodu sonunda postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kemik dansitesini anlamlı olarak arttırdığını göstermiştir.

Tek başına kalsitriol ile osteoporoz tedavisi hakkında bir çok çalışma bulunmakla birlikte bunların hepsi kalsitriol lehine sonuçlanmamıştır (13,14). Bunun yanısıra aynı şey alendronat monoterapisi için de geçerlidir. Alendronat ile ilk 6 ayda kalsitriole göre daha yüksek dansitometrik sonuçlar elde edilmesine rağmen özellikle 18-24. aylarda düşme trendine girdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (12,15,16). Yani alendronatın etkisi 1 yıl sonrasında progresif olarak azalmaktadır.

Kalsitriol intestinal Ca emilimini artırarak üriner

Ca'yu artırır. Ancak osteoklastik rezorpsiyonu aktive etmediğinden üriner hidroksiprolin düzeyi sabit kalmaktadır (17,18). Alendronat sodyumun antiosteoklastik etkisi nedeniyle üriner Ca azalır ve üriner hidroksiprolin azalır (16). Kombine tedavide üriner Ca stabilize olur ve üriner hidroksiprolin azalır (12). Bizim çalışmamızda da üriner kalsiyum düzeyinde kalsitriol grubunda anlamlı bir artış izlenirken kalsitriol+alendronat sodyum grubunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Kalsitriol osteoblastik aktiviteyi artırarak alkalen fosfatazı artırırken alendronat sodyum alkalen fosfatazı düşürür. Böylelikle kombine tedavide serum alkalen fosfataz değişmemektedir (12,16). Yaptığımız çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Kalsitriol + alendronat tedavisi ile artmış üriner Ca düzeylerinin görülmemesi, bizi hem periyodik Ca-fosfor kontrollerinden hem de hidrasyon tedavisi ihtiyacından korur(12). Böylece hasta uyumunu teşvik eder ve kalsitriol dozunu artırabilme imkanı sağlar.

Daha önce yapılmış çalışmaların büyük bir çoğunluğunda alendronat tedavisinin kalsitriol tedavisine göre daha erken ve daha efektif dansitometrik iyileşme sağladığı ancak bu iyilik halinin 2 yıldan sonra progresif azaldığı gösterilmiştir (12,16). Kalsitriol + alendronat kombine tedavisinin hem erken ve efektif hem de daha uzun süreli bir dansitometrik iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir (12). Yaptığımız çalışmada da 1 yıllık takipte kalsitriol + alendronat sodyum grubunun kalsitriol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla dansitometrik artış sağladığı gösterilmiştir.

Diğer taraftan östrojenin erken ve geç postmenopozal kadınlarda kemik kaybını önlemede oldukça efektif olduğu ispatlanmıştır. Bu nedenle bu hasta gruplarına primer olarak hormon replasman tedavisi mutlaka verilmelidir. Hormon replasman tedavisiyle kemik kaybı önlenmekte, kalsitriol ve alendronat sodyum gibi antirezorbtiflerin eklenmesiyle de kemik yoğunluğu artırılmaktadır.

Tablo 2.

Serum Ca (ortalama)	Kalsitriol Grubu	Kombine Grup	P değeri
Başlangıç	9.81±0.32	9.7±0.26	0.119
3. ay	9.93±0.45	9.87±0.37	0.544
6. ay	9.80±0.38	9.76±0.29	0.625
12.ay	9.84±0.29	9.74±0.26	0.130
Serum P (ortalama)			
Başlangıç	3.7±0.23	3.83±0.20	0.012
1.ay	3.68±0.31	3.76±0.42	0.343
3. ay	3.71±0.43	3.8±0.35	0.341
6.ay	3.68±0.41	3.79±0.21	0.178
12.ay	3.81±0.22	3.89±0.34	0.216
Serum Alkalen fosfataz (ortalama)			
Başlangıç	192±40	189±38	0.745
3. ay	196±37	191±36	0.562
6. ay	198±41	192±39	0.527
12. ay	196±38	191±42	0.592

Tablo 3.

Üriner Ca (ortalama)	Kalsitriol Grubu	Kombine Grup	P değeri
Başlangıç	203±28	200±30	0.745
3. ay	289±34	202±29	<0.001
6. ay	286±41	204±32	<0.001
12. ay	292±44	203±39	<0.001

Tablo 4. T skorundaki değişiklikler

Femur boynu BMD	Kalsitriol Grubu	Kombine Grup	P değeri
Başlangıç	-3.3±0.14	-3.2±0.13	<0.05
6. ay	-2.9±0.17	-1.4±0.11	<0.001
12. ay	-1.0±0.09	-0.02±0.14	<0.001
Vertebra BMD			
Başlangıç	-2.8±0.2	-2.64±0.2	<0.05
6. ay	-2.1±0.15	-1.01±0.13	<0.001
12. ay	-0.3±0.21	0.12±0.19	<0.001
Total Vücut			
Başlangıç	-3.2±0.16	-3.1±0.19	<0.05
6. ay	-1.9±0.11	-0.82±0.17	<0.001
12. ay	-0.87±0.23	0.51±0.14	<0.001

Ayrıca bu çalışma, kalsitriol ve alendronat sodyum kombinasyonunun iyi tolere edilebildiğini de göstermiştir. Gastrointestinal tolerabilite her iki grupta da benzerdi. Bu çalışmada kalça kırığı veya semptomatik vertebra kırıkları oluşmamıştır. Antirezorbatif tedavilerin kombine edilmesi durumunda hem uzun süreli güvenilirlik profilini hem de kırıkları önlemedeki birbirlerine olan aditif etkilerini tanımlamak için daha uzun süreli ve daha geniş çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Seeman E. Osteoporosis: treatment options. In: Wren BG progress in the management of the menopause. Parthenon Publishing 1997: 148-56.
- Dawood MY. Menopause, bone mass. In: Textbook of gynecology. Ed: Copeland LJ. Second edition WB Saunders Company 2000: 616.
- McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. *Annals of internal medicine* 1998 Feb; 128(4): 253-61.
- Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Sept; 84(9): 3076-81.
- Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H et al. The comparative effect on bone density, endometrium and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 1397-1403.
- The writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: result from the postmenopausal estrogen/progestin intervention (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.
- Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *Alendronate/Estrogen Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 2000 Feb; 85(2): 720-6.
- Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, Davis JW Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 Dec 21; 131(12): 935-42.
- Tucci JR, Tonini RP, Emkey RD, Peverly CA et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996; 101: 488-501.
- Black DM, Cummings SR, Kapf DB et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996; 348: 1535-41.
- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging (Milano)* 2000 Feb;12(1):1-12.
- Frediani B, Allegri A, Bisogno S and Marcolongo R. Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: Two years of continuous treatment. *Clin Drug Invest* 1998 Mar; 15(3): 235-43.
- Ott S, Chesnut C. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 267-74.
- Gallagher J, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. *Ann Intern Med* 1990; 113: 649-55.
- Bouxsein ML, Parker RA, Greenspan SL Forearm bone mineral densitometry cannot be used to monitor response to alendronate therapy in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 10(6):505-9.
- Malavolta N, Zanardi M, Veronesi M, Ripamonti C. Calcitriol and alendronate combination treatment in menopausal women with lowbone mass. *Int J Tissue React* 1999;21(2):51-9.
- Caniggia A, Vattimo A. Effects of 1,25 dihydroxy-calciferol and calcium absorption in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1979; 11: 99-103.
- Aloia JF, Vaswaai A, Yeh J, et al. Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1988; 84: 401-8.