

Alendronat, Risedronat ve Östradiol Hemihidrat-Noretisteron Asetat Kombinasyonunun Kemik Dansitometrik Etkilerinin Değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE EFFECTS OF ALENDRONATE, RISEDRONATE AND ESTRADIOL HEMIHYDRATE-NORETHISTERONE ACETATE COMBINATIONS ON BONE MINERAL DENSITY

Dr. Mustafa Coşan TEREK,^a Dr. Fuat AKERCAN,^a Dr. Teksin ÇIRPAN,^a
Dr. Pınar Solmaz YILDIZ,^a Dr. Serdar ÖZŞENER,^a Dr. Fatih ŞENDAĞ^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan Alendronat, Risedronat ve Östradiol hemihidrat-Noretisteron asetat (NETA) kombinasyonunun osteoporoz tedavisindeki etkinliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ege Üniversitesi menopoz polikliniğine Ocak 2002-Ocak 2004 tarihleri arasında başvuran ve postmenopozal dönemde olan hastalardan çalışmamızdaki ilaç rejimlerinden birini kullanmakta olan toplam 175 olgu dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak, olguların poliklinik kartları taranarak ve klinik bilgilerine ulaşılarak gerçekleştirildi. Tüm olguların 0. ve 12. aylarda ölçülen vertebral kemik dansitometri değerleri (gr/cm²) karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen preparatlar: Alendronat (Fosamax, 70 mg, MSD), Risedronat (Actonel, 5 mg, Aventis) ve Östradiol hemihidrat-Noretisteron asetat (NETA) kombinasyonu (Activelle film tablet, Östradiol hemihidrat 1 mg ve Noretisteron asetat 0,5 mg, Novo Nordisk) olarak sıralandı. Toplam 175 olgunun 80'i Alendronat, 35'i Östradiol hemihidrat-NETA ve 60 olgu Risedronat kullanmıştır. Olguların vertebral kemik mineral dansitesi ölçümünde DEXA yöntemi kullanıldı ve sonuçlar gr/cm² cinsinden değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 52.8 ± 4.1 yıl idi. Gruplar arasında yaş, menopoz girme yaşı, menopoz süresi ve vücut kitle indeksleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p > 0.05). Her üç grup arasında varyans analizi ile bazal vertebral skorlar arasında farklılık saptanmadı (p > 0.05). Her üç tedavi rejiminin de tedavi başlangıcından 12 ay sonraki vertebral kemik mineral dansitesini anlamlı olarak artırdığı görüldü (Alendronat 0.730'dan 0.774, p = 0.01; Östradiol hemihidrat-NETA 0.730'dan 0.761'e, p = 0.01; Risedronat 0.725'den 0.750'ye, p = 0.01). On ikinci ay vertebral skorlar arasında varyans analizinde anlamlı fark saptandı (p = 0.02). Alendronat ve Risedronat'ın 12. ay vertebral skorları arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla 0.774 ve 0.750, p = 0.02).

Sonuç: Alendronat, Risedronat ve Östradiol hemihidrat-NETA vertebral kemik mineral dansitesinde anlamlı artışa neden olmuşlardır. Bir yıl süren tedavi sonrası Alendronat ve Risedronat arasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alendronat, NETA, risedronat, östradiol hemihidrat, vertebral kemik mineral dansitesi

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:128-131

Geliş Tarihi/Received: 18.11.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 19.04.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mustafa Coşan TEREK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İZMİR

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Abstract

Objective: To evaluate the effects of Alendronate, Risedronate and Estradiol hemihydrate-Norethisterone acetate combinations on bone mineral density.

Material and Methods: Totally 175 postmenopausal women, who were taking one of these three drugs and applied to Ege University Medical Faculty Gynecology Department's Menopause Clinic between January 2002-January 2004, were included in this retrospective study. Initial and 12nd months vertebral bone mineral density values of all cases were compared. The drugs which were the subject of this study are; Alendronate (Fosamax, MSD), Risedronate (Actonel, 5 mg, Aventis) and Estradiol hemihydrate-Norethisterone acetate (NETA) combination (Activelle film tablet, Estradiol hemihydrate 1 mg and Norethisterone acetate 0.5 mg, Novo Nordisk). Eighty out of 175 cases were Alendronate group, 35 out of 175 were Estradiol-hemihydrate-NETA group and 60 of them were Risedronate group. The vertebral bone mineral density, measured with DEXA were compared in the study.

Results: The average age of the patients was 52.8 ± 4.1 years. There was no statistical difference with regard to age, menopausal age, body-mass index (BMI) and postmenopausal period between the groups (p > 0.05). There was also no difference on basic vertebral mineral density values by variance analysis in each three groups (p > 0.05). It was seen that all groups could enhance the vertebral bone mineral density significantly 12 months after the beginning. (Alendronate from 0.730 to 0.774, p = 0.01; Estradiol hemihydrate-NETA from 0.730 to 0.761, p = 0.01; Risedronate from 0.725 to 0.750, p = 0.01). There was a significant difference between the Alendronate and Risedronate on 12-month-vertebra bone mineral density values at variance analysis (0.774 and 0.750 respectively, p = 0.02).

Conclusion: Alendronate, Risedronate and Estradiol hemihydrate-NETA combination caused significant increase on vertebral bone mineral density. A significant difference occurred between Alendronate and Risedronate at the end of one year therapy.

Key Words: Alendronate, NETA, risedronate, estradiol hemihydrate, vertebral bone mineral density

Osteoporoz, 1993 yılında Consensus Development Center'in de tanımladığı üzere, kemik kitlesi kaybı ve bunun

sonucunda kemiklerde frajilite artışı ve mikrofraktürlerle seyreden bir iskelet sistemi bozukluğudur.¹ Söz konusu kayıp en fazla trabeküler kemiklerde rastlandığı için özellikle vertebra ve distal radius açısından dikkatli olunmalıdır. Yaşla birlikte kemik kaybı tüm insanlarda artar ancak bu artış kadınlarda overe ait fonksiyonların durması ile birlikte ciddi bir artış gösterir.

Kemik mineral dansitesi T ve Z skorları kullanılarak değerlendirilir. T skoru, genç kontrol grubuna göre kırık riski artışını belirtir. Z skoru ise kendi yaş, cinsiyet grubuna göre olan risk artışını yansıtır. Normal kemik dansitesi, T skorunun -1 standart deviasyonun (SD) üzerinde olması olarak tanımlanır. Osteopeni, T skorunun -1;-2,5 standard sapma arasında olması; osteoporoz ise T skorunun -2,5 standard sapma altında olması durumudur. Birçok çalışmada, kemik kütlesinde 1 SD azalma, kırık riskinde %50-100 arası artışa neden olduğu bildirilmiştir.¹

Bu çalışmanın amacı postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan Alendronat, Risedronat ve Östradiol hemihidrat-Noretisteron asetat (NETA) kombinasyonunun kemik dansitometrik etkilerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Ege Üniversitesi menopoz polikliniğine Ocak 2002 - Ocak 2004 tarihleri arasında başvuran ve menopozda olan hastalardan çalışmamızdaki ilaç rejimlerinden birini kullanmakta olan toplam 175 olgu dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak, olguların poliklinik kartları taranarak klinik bilgileri ve kemik dansitometri değerlerine ulaşılarak gerçekleştirildi. Tüm olguların 0. ve 12. aylarda ölçülen vertebral kemik mineral dansitesi değerleri (gr/cm²) karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen preparatlar; Alendronat (Fosamax, 70 mg, MSD) haftada tek doz, Risedronat (Actonel, 5 mg, Aventis) günde tek doz ve Östradiol hemihidrat-Noretisteron asetat (NETA) kombinasyonu (Activelle film tablet, Östradiol hemihidrat 1 mg ve Noretisteron asetat 0.5 mg, Novo Nordisk) günde tek doz şeklinde idi. Toplam 175 olgunun 80'i Alendronat, 35'i Östradiol hemihidrat-NETA ve 60 olgu Risedronat kullanmıştır. Olguların vertebral

Tablo 1. Genel demografik veriler (n=175).

	Ortalama±SD
Yaş (yıl)	52.8 ± 4.1 (44-66)
Menopoz yaşı (yıl)	49.2 ± 2.8 (42-57)
Menopoz süresi (yıl)	40.8 ± 32.1 (12-180)
Vücut-kitle indeksi (m/kg ²)	25.0 ± 2.2 (21.4-29.5)

kemik mineral dansitesi ölçümünde DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) yöntemi kullanıldı ve sonuçlar gr/cm² cinsinden değerlendirildi .

Verilerin analizinde student t test, tek yönlü varyans analizi ve post hoc Boferroni testi kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel analizde SPSS 10.0 paket programı kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 52.8 ± 4.1 yıl idi. Gruplar arasında yaş, menopoza girme yaşı, menopoz süresi ve vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 1). Her üç grup arasında varyans analizi ile bazal vertebral mineral dansitesi değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 2). Her üç tedavi rejiminin de tedavi başlangıcından 12 ay sonra vertebral kemik mineral dansitesini anlamlı olarak arttırdığı görüldü (Alendronat 0.730'dan 0.774, p=0.01; Östradiol hemihidrat-NETA 0.730'dan 0.761'e, p=0.01; Risedronat 0.725'den 0.750'ye, p=0.01) (Tablo 3). On ikinci ay vertebral değerler arasında varyans analizinde anlamlı fark saptandı (p<0.05) (Tablo 2). Post hoc Bonferroni testi ile Alendronat ve Risedronat 12. ay vertebral mineral dansitesi değerleri arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla 0.774 ve 0.750, p=0.02).

Tartışma

Postmenopozal osteoporoz, yıllar içinde yavaş yavaş gelişmekte ve menopozdan sonraki 1 ila 3 dekat içinde ciddi bir kişisel ve sosyoekonomik sorun halini almaktadır.² Postmenopozal osteoporozun önleme ve tedavi seçeneklerini ince-

Tablo 2. Gruplar arasındaki tanımlayıcı ve analitik verilere göre farklılıklar (n=175)

	Alendronat (n=80)	Östradiol hemihidrat- NETA (n=35)	Risedronat (n=60)	P value
Yaş	52.86 ± 4.5 (44-66)	51.46 ± 3.3 (44-57)	53.52 ± 3.9 (45-60)	>0.05
Menopoz yaşı	49.64 ± 3.2 (42-57)	48.49 ± 2.1 (43-52)	49.10 ± 2.8 (42-57)	>0.05
Menopoz süresi	40.05 ± 37.2 (12-180)	35.6 ± 22.2 (12-84)	45.01 ± 29.4 (12-110)	>0.05
Vücut-kitle indeksi	25.1 ± 2.1 (21.4-29.2)	25.08 ± 2.3 (21.4-29.5)	25.04 ± 2.2 (21.4-29.4)	>0.05
0. ay vertebral yoğunluk	0.73 ± 0.01 (0.68-0.78)	0.73 ± 0.02 (0.68-0.77)	0.72 ± 0.02 (0.68-0.78)	>0.05
12. ay vertebral yoğunluk	0.77 ± 0.04 (0.68-0.89)	0.76 ± 0.03 (0.69-0.82)	0.75 ± 0.04 (0.61-0.89)	<0.05

NETA: Noretisteron Asetat

Tablo 3. Her bir grubun bazal ve 12. ay kemik mineral dansitelerinin (gr/cm²) karşılaştırılması

	0. ay	12. ay	P değeri
Alendronat (n=80)	0.73 ± 0.01 (0.68-0.78)	0.77 ± 0.04 (0.68-0.89)	0.01
Östradiol hemihidrat-NETA (n=35)	0.73 ± 0.02 (0.68-0.77)	0.76 ± 0.03 (0.69-0.82)	0.01
Risedronat (n=60)	0.72 ± 0.02 (0.68-0.78)	0.75 ± 0.04 (0.61-0.89)	0.01

leyen bir metaanalizde; kalsiyum, hormon replasman tedavisi, bifosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri ve kalsitoninin kemik mineral yoğunluğunun stabilizasyonu ve düzeltilmesinde etkili oldukları, kırık riskini azalttıkları bildirilmiştir.³

Yapılmış çalışmalarda östrojenin kalça kırığı riskini %25-50, vertebral kırık riskini ise yaklaşık %50 oranında azalttığı gösterilmiştir.¹ Yakın zamana kadar, postmenopozal osteoporozu olan tüm kadınlara Hormon Replasman Tedavisi (HRT) için herhangi bir kontrendikasyon olmadığı durumda östrojen replasman tedavisi önerilmekteydi. Ancak son yıllarda HRT ile ilgili tartışmaların şiddetlenmesi ile birlikte, postmenopozal osteoporozun önleme ve tedavisinde farklı alternatifler de ortaya sürülmüştür. Bifosfonatlar da bunların başlıcalarındandır; kemiklerin yüzeyindeki hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar, osteoklastlara girerler ve hidrojen iyonu ve lizozomal enzimlerin üretimini azaltarak rezorptif aktiviteyi kısıtlamak yoluyla antirezorptif etkinlik gösterirler. Vertebra, bilekler ve kalça kemiklerindeki kemik mineral yoğunlu-

ğunu arttırarak vertebra kırığı riskini %30-50 oranında azaltırlar. Ayrıca osteoporozu sekonder gelişen nonvertebral kırık riskini de azaltırlar.^{1,4} Bifosfonatların major yan etkisi gastrointestinaldir. Gastrik ve ösefageal ülserasyonlar, tedaviye uyumu güçleştirebilir. Ancak, Alendronat'ın gastrointestinal yan etkilerini tolere edemeyen olgularda Risedronat'ın 5 mg/gün dozda 3 aylık tedavi sonunda gastrointestinal yan etkiler açısından plasebo ile arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir.⁵

Alendronat'ın günde 5 mg dozda kullanıldığında en etkin ve gastrointestinal yan etkilerinin de en düşük olduğu bildirilmiştir.² Alendronat'ın tek başına kullanıldığında postmenopozal osteoporozun önlenme ve tedavisinde tek başına HRT'den daha etkin olduğuna ve HRT ile kombine edildiği durumda etkinliğinin arttığına dair yayınlar mevcuttur.^{6,7} Bununla birlikte HRT'yi tümü ile dışlamak mümkün değildir. Zira, kontrendikasyonu olmayan durumlarda bifosfonat tedavisine HRT preparatları eklemenin tedavi başarısını arttırdığı, tedavi süresi ve maliyetini kısıtladığı ve yaşam

kalitesini arttırdığı ile ilgili olarak çalışma sonuçlarında görüş birliği mevcuttur.^{8,9} İleri yaş (55-88 yaş) Japon kadınlarda kemik mineral yoğunluğu üzerine Alendronat'ın, özellikle yüksek kemik döngüsü olan olgularda turn-over hızında anlamlı azalmaya neden olmak suretiyle olumlu etki yaptığı bildirilmiştir.¹⁰ Alendronat, lomber vertebralarda mineral yoğunluğunu artırarak kronik sırt ağrılarında azalma da sağlar.¹¹

Bir çalışmada yüztatmışdört adet sağlıklı, sedanter, erken postmenopozal dönemde olan hasta Alendronat, egzersiz, Alendronat+egzersiz grubu ve plasebo olarak 4 farklı gruba ayrılmış; bunların kemiğin yapısı, kütlesi ve düşme ile ilgili risk faktörlerine olan etkileri incelenmiştir. Sonuçta Alendronat'ın lomber spina ve femur boynunda kemik kütle artışına neden olduğu ve egzersizin de kemiğin özellikle yük binen bölgelerindeki mekanik gücünü arttırdığı bulunmuş, her ikisi beraber kullanıldığında kemikte osteoporotik kırık riskini etkin olarak azaltacakları sonucuna varılmıştır.¹²

Postmenopozal kadınlarda kalsiyum ve D vitamini desteği, düzenli egzersiz ve uygun diyetle beslenmenin önemi tartışılmazdır.^{1,9}

Bizim çalışmamızda da, bir yıllık kullanım sonunda, Alendronat, Risedronat ve Östradiol hemihidrat-NETA vertebral kemik mineral dansitesi değerlerinde anlamlı artışa neden olmuşlardır. Bir yıl süren tedavi sonrası Alendronat ve Risedronat arasında anlamlı fark ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Alan H. DeCherney, Lauren Nathan. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 9th ed. 2003;338-54.
2. Ravn P. Bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis. Dan Med Bull 2002 Feb;49:1-18.
3. Eichner SF, Lloyd KB, Timpe EM. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. Ann Pharmacother 2003 May;37:711-24.
4. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. Bone 2003 Sep;33:301-7.
5. Adachi JD, Adami S, Miller PD, Olszynski WP, Kendler DL, Silverman SL, Licata AA, Li Z, Gomez-Panzani E. Aging (Milano). 2001 Oct;13:347-54.
6. Tıraş MB, Noyan V, Yıldız A, Yıldırım M, Daya S. Effects of Alendronate and hormone replacement therapy, alone or in combination, on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: A prospective, randomized study. Hum Reprod 2000 Oct;15:2087-92.
7. Davas I, Altıntaş A, Yoldemir T, Varolan A, Yazgan A, Baksu B. Effect of daily hormone replacement therapy and Alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women. Fertil Steril 2003 Sep;80:536-40.
8. Bone HG, Grenspan SL, Mc Keever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, Emkey R, Meunier PJ, Miller SS, Mulloy AL, Recker RR, Weiss SR, Heyden N, Musliner T, Suryawanshi S, Yates AJ, Lombardi A. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen study group. J Clin Endocrinol Metab 2000 Feb;85:720-6.
9. Da Silva Libre R, Murillo K, Chu D. Comparative study in postmenopausal women with osteoporosis sodium Alendronate, calcium and HRT vs sodium Alendronate and calcium. Rev Med Panama 1998 Sep;23:34-8.
10. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Uzawa M. Determinants of One-year Response of Lumbar Bone Mineral Density to Alendronate Treatment in Elderly Japanese Women with Osteoporosis. Yonseimed J. 2004 Aug 30;45:676-82.
11. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Uzawa M. Effects of Alendronate on metacarpal and lumbar bone mineral density, bone resorption and chronic back pain in postmenopausal women with osteoporosis. Clin Rheumatol 2004 Jun 22.
12. Uusi-Rasi K, Kannus P, Cheng S, Sievanen H, Pasanen M, Heinonen A, Nenonen A, Halleen J, Fuerst T, Genant H, Vuori I. Effect of Alendronate and exercise on bone and physical performance of postmenopausal women: a randomized controlled trial. Bone 2003 Jul;33:132-43.