

Raloksifen ve Alendronat Kombinasyonunun Kalsiyum ve D Vitamini Kullanımına Karşı Etkinliği: Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerindeki Etkiler

Levent TÜTÜNCÜ, Nursel ARSLANHAN, Murat MUHCU, A. Rüştü ERGÜR, Yusuf Z. YERGÖK

Gülhane Military Medical Academy (GMMA), Haydarpaşa Training Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

Received 08 December 2004; received in revised form 22 March 2005; accepted 23 March 2005

Abstract

Effectiveness of Raloxifene and Alendronate Combination versus Calcium and Vitamin D Usage: Effects on Bone Mineral Density

Objective: The primary objective is to evaluate the effects of alendronate and raloxifene, either alone or in combination, compared with calcium and vitamin D, on lumbar spine and femoral neck bone mineral density (BMD).

Materials and Methods: In this prospective, randomized, double blinded study, with a duration of 1 year, we assessed the effects of combined alendronate and raloxifene in 120 natural or surgical postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis (femoral neck or lumbar spine BMD T-score less than -1 SD). Women were randomly assigned to one of the following groups: Group 1 received 10 mg/day alendronate + 600 mg/day calcium and 400 IU/day vitamin D, group 2 received 60 mg/day raloxifene + 600 mg/day calcium and 400 IU/day vitamin D, group 3 received 10 mg/day alendronate and 60 mg/day raloxifene combined + 600 mg/day calcium and 400 IU/day vitamin D and group 4 received only 600 mg/day calcium and 400 IU/day vitamin D. At baseline and 12th months, BMD was measured by dual x-ray absorptiometry at the lumbar spine (L1-4) and femoral neck. All the results were compared to each other. Student's paired t-test and ANOVA model were used for statistical analysis. *P* values less than 0.05 were considered as statistically significant.

Results: Mean lumbar spine BMD increased by 3.7%, 2.5% and 6.3% from baseline with alendronate, raloxifene and combination therapy, respectively after 12 months in postmenopausal women (*P*<0.05). The BMD increment at femoral neck was 2.5%, 1.2% and 3.79% respectively. The effects of alendronate alone and in combination with raloxifene on the lumbar spine and femoral neck BMD were greater than those observed with raloxifene alone.

Conclusions: In postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia, the combination of alendronate/raloxifene was superior to either therapy alone in terms of BMD increment.

Keywords: osteoporosis, alendronate, raloxifene, bone mineral density, treatment

Özet

Amaç: Bu çalışmanın temel amacı, alendronat ve raloksifen tedavisinin tek tek veya kombine kullanıldığında, kalsiyum ve D vitamini kullanımına karşı, vertebra ve femur "Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY)" değerleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Bu prospektif, randomize, çift kör, 1 yıl süreli çalışmada, osteopeni veya osteoporoz tanısı almış (femur boynu veya lomber vertebra T skoru -1 SS'nin altında olan) 120 doğal veya cerrahi postmenopozal kadında, kombine alendronat ve raloksifen kullanımının etkileri araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen kadınlar aşağıdaki 4 gruba randomize edildi: 1. grup 10 mg/gün alendronat + 600 mg/gün kalsiyum ve 400 IU/gün D vitamini; ikinci grup 60 mg/gün raloksifen + 600 mg/gün kalsiyum ve 400 IU/gün D vitamini; 3. grup 10 mg/gün alendronat ve 60 mg/gün raloksifen birlikte + 600 mg/gün kalsiyum ve 400 IU/gün D vitamini ve 4. grup da sadece 600 mg/gün kalsiyum ve 400 IU/gün D vitamini aldı. Çalışmanın başlangıcında ve 12 ay sonunda "Dual x-ray absorptiometry" yöntemi kullanılarak vertebra (L1-4) ve femur boynu KMY ölçümleri

Corresponding Author: Dr. Levent Tütüncü

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

Kliniği, Tıbbiye Cad. 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye

Phone : +90 (216) 542 27 62

Fax : +90 (216) 348 78 80

E-mail : ltutuncu@yahoo.com

yapıldı ve sonuçlar birbirleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel incelemede Student's paired t-testi ve ANOVA model kullanıldı. 0.05'ten küçük *P* değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar: 12 aylık tedavi sonrasında ortalama vertebra KMY değeri alendronat kullanan grupta %3.7, raloksifen kullanan grupta %2.5 ve her iki ilacı birlikte kullanan grupta %6.3 artış gösterdi ($P<0.05$) Femur KMY değerlerindeki artış da, aynı gruplar için, sırasıyla %2.5, %1.2 ve %3.79 oldu. Alendronatın etkinliği tek başına veya raloksifen ile birlikte kullanıldığında, tek başına raloksifen kullanımına nazaran daha fazla bulundu.

Tartışma: Postmenopozal osteopeni veya osteoporozu bulunan kadınlarda, raloksifen ve alendronatın birlikte kullanılmasının, lomber vertebra ve femur KMY değerleri göz önüne alındığında, bu ilaçların tek tek kullanımlarına nazaran daha etkin olduğu bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: osteoporoz, alendronat, raloksifen, kemik mineral yoğunluğu, tedavi

Giriş

Osteoporoz, kemik kütlelerinin azalması ve kemiğin mikro yapısının bozularak daha kırılabilir ve travmalara daha hassas hale gelmesi ile karakterize, sistemik, metabolik bir kemik hastalığıdır (1). Özellikle postmenopozal osteoporoz, bu yaş grubundaki kadınların yaklaşık olarak %30'unu etkileyen ve yaş ilerledikçe sıklığı artan, ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaş üzerindeki kadınların yaklaşık olarak %20'sinde osteoporoz bulunduğu ve kadınlarda osteoporozla bağlı kırık görülme oranının %40 olduğu hesaplanmıştır (2). Ülkemizde de postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada benzer oranlar bildirilmiştir (3). Osteoporoz tedavisinde temel amaç kırıkların önlenmesidir, çünkü osteoporoz nedeniyle oluşan vertebra ve kalça kırıkları, hem yüksek oranlarda mortaliteye hem de hayat kalitesinde bozulmaya yol açar (4).

Postmenopozal osteoporozun patogeneğinde östrojen eksikliği önemli bir faktör olduğundan, bu sorunun tedavisinde ve önlenmesinde hormon replasman tedavisi uzun yıllar önerilmiş ve 50'den fazla çalışmada, gerek tek başına gerekse de progestojen ile kombine edilmiş östrojen tedavisinin kemik mineral yoğunluğunu (KMY) artırdığı bildirilmiştir (1). Ancak, özellikle "Womens Health Initiative" (WHI) çalışmasından sonra (5), ilk kez randomize bir çalışmada hormon replasman tedavisinin osteoporozu önleyici ve tedavi edici etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, özellikle meme kanseri riskindeki artış nedeni ile postmenopozal osteoporozun tedavisi ve önlenmesi için alternatif yöntemler daha sıklıkla gündeme gelmeye başlamış ve bu aşamada bisfosfonatlar ile "Selective Estrogen Receptor Modulator"leri (SERM) önemli bir seçenek haline gelmiştir. Bu ilaçlar içerisinde en sık kullanılanları da alendronat ve raloksifendir (6,7). Alendronat, osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik yıkımını azaltan aminobisfosfonat grubu bir antirezortif ilaçtır (8). Raloksifen ise bir non-steroid benzo-yofen olup (9), günümüzde postmenopozal osteoporozun tedavisinde kullanılan tek SERM'dir (10,11).

Her iki ilaç da günümüzde osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde başarıyla kullanılmakta olan antirezortif ilaçlardır. Ancak bazen hastalara uygun tedavi verilmesine

rağmen KMY'de istenen seviyede artış elde edilemez veya bazı hastalarda daha etkin bir tedaviyi gerektiren ağır osteoporoz tablosu bulunabilir. İşte bu hastaların tedavisinde, son yıllarda, farklı etki mekanizması olan iki antirezortif ilacın birlikte kullanılması gündeme gelmiş, bazı çalışmalarda iki farklı antirezortif ajanın birlikte kullanılması ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir (12,13,14) Bu çalışma, postmenopozal osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde alendronat ile raloksifenin tek başına veya birlikte kullanımının KMY üzerindeki etkilerini araştırmak, bu ilaçları birbirleri ile karşılaştırmak ve birlikte kullanımın bir üstünlüğü olup olmadığını ortaya koymak amacı ile planlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmaya 01 Ocak 2002–30 Mayıs 2003 tarihlerinde hastanemiz menopoz polikliniğine rutin kontrol isteği ile başvuran 486 kadın içerisinde, yaşları 40 ile 80 arasında olan, spontan ya da cerrahi menopoza giren ve en az 2 yıldır menopozda olan, ilk kontrol muayeneleri esnasında yapılan KMY sonucunda vertebra veya femur boynu T Skoru -1 standart sapmanın altında olan osteopenik veya osteoporotik 120 kadın dahil edildi. Çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak planlandı, hastanemiz etik kurulundan çalışma için izin belgesi ve çalışmaya katılmış kadınlardan "bilgilendirilmiş onam" belgesi alındı. Çalışmada femur ve vertebra KMY ölçümleri dual x-ray absorptiometry (DXA) (Hologic QDR, ABD) cihazı kullanılarak yapıldı. Kadınların tamamına tedaviye başlamadan önce ayrıntılı bir fizik ve jinekolojik muayene ile birlikte transvajinal ultrasonografi, bilateral mamografi ve rutin kan analizleri yapıldı. Menopoz tanısı için serum FSH >40 IU/l ve E2 <50 pg/mL eşik değerler olarak kabul edildi.

Postmenopozal anormal uterin kanaması olan, transvajinal ultrasonografi ile endometrial eko kalınlığında 5 mm'den fazla artış tespit edilen, son iki yıldır sistemik östrojen tedavisi veya glukokortikoid tedavisi alan, tiroid ya da paratiroid bozukluğu tespit edilen, klinik veya laboratuvar olarak tanı konulmuş böbrek ya da karaciğer hastalığı olan, kanser tanısı veya tedavisi alan, osteoporoz dışında kemik hastalığı veya kırık hikâyesi olan, endoskopik olarak tespit edilmiş gastrointestinal sistem patolojisi olan ve tromboembolik hastalık öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında

birakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun bulunan 120 kadın aşağıdaki gruplara, her tedavi grubunda 30 hasta olacak şekilde, prospektif ve çift kör olarak randomize edildi. Randomizasyon zarf usulü ile kura çekilerek yapıldı. 1. gruba (n=30) alendronat (10 mg/gün) + kalsiyum (600 mg/gün) + D vitamini (400 IU/gün); 2. gruba (n=30) raloksifen (60 mg/gün) + kalsiyum (600 mg/gün) + D vitamini (400 IU/gün); 3. gruba (n=30) alendronat (10 mg/gün) + raloksifen (60 mg/gün) + kalsiyum (600 mg/gün) + D vitamini (400 IU/gün) ve 4. gruba (n=30) kalsiyum (600 mg/gün) + D vitamini (400 IU/gün) verildi.

Hastalara kullanacakları ilaçları sabahları yemeklerden 30 dk önce, bol su ile dik konumda almaları ve ilaç alımından sonra 30 dk süre ile yatar pozisyona gelmemeleri önerildi. Effervesan tablet olan kalsiyum alımının ise oral tablet alımından 30 dk sonra yapılması tavsiye edildi. Hastalar kullanılan tedavi ajanlarının muhtemel yan etkileri açısından uyarılarak özellikle gastrointestinal sistem semptomları ve sıcak basmaları hakkında bilgilendirildi.

Kadınların tamamına tedavinin 1. yılı sonunda, DXA yöntemi ile L1-L4 vertebralar ve femur trochanter ile intertrokanterik bölgelerinden KMY ölçümleri tekrar edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler birbirleri ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, bu ilaçları kullanan kadınlarda en sık karşılaşılan yan etkiler olan, sıcak basması, bacak krampları ve gastrointestinal sistem yan etkileri açısından da değerlendirildi. Bu amaçla hastalara tedavinin 12. ayında şikâyetleri soruldu ve şikâyetlerinin şiddetini hafif veya ağır şeklinde 2 farklı kategoride ifade etmeleri istendi.

İstatistiksel değerlendirmede grup içindeki başlangıçtan sonuca kadarki değişiklikler yüzdesi Student's paired t-test

ile analiz edildi. Tedavi grupları arasındaki farkları değerlendirmek için ANOVA model kullanıldı. ANOVA sonrası ikili kıyaslamalar Tukey HSD testi ile yapıldı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Başlangıç demografik özelliklerinin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Fisher's exact testi kullanıldı. ANOVA ile gruplar arasında dağılım açısından fark olup olmadığına bakıldı. İstatistiksel analizler Unistat 5.1 istatistik paket programı ile yapıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen kadınların 22'si randomizasyondan sonraki takiplere gelmedi ve 1. grupta 27 (%90), 2. grupta 26 (%86.6), 3. grupta 25 (%83.3) ve kontrol grubunda 20 (%66.6) kadın olmak üzere toplam 98 (%81.6) kadın çalışmayı tamamladı. Gruplar arasında demografik özellikler ve çalışma öncesi KMY değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$), (Tablo 1).

Alendronat grubunda lomber vertebra KMY ortalama değeri 12 aylık tedavi sonrası %3.7'lik bir artış gösterdi ($P = 0.0001$). Bu artış raloksifen grubunda %2.5 ($P = 0.0001$), alendronat ve raloksifeni kombine olarak kullanan grupta ise %6.3 olarak tespit edildi ($P = 0.0001$). Buna karşın sadece kalsiyum ve D vitamini kullanan 4. grupta lomber vertebra KMY değerleri 12 aylık tedavi sonrasında bir değişim göstermedi ($P = 0.38$). Kombine tedavi grubu, sadece kalsiyum ve D vitamini kullanan 4. gruba karşılaştırıldığında lomber vertebra KMY ortalama değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı ($P = 0.0028$), ancak tek başına alendronat ve raloksifen grubu 4. gruba karşılaştırıldığında lomber vertebra KMY ortalama değerleri bir artış eğiliminde olmasına rağmen bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değerlere ulaşmadı ($P > 0.05$). Ayrıca tedavi grupları 12 aylık tedavi sonrası birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi ($P > 0.05$), (Tablo 2 ve Şekil 1).

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi demografik özellikleri ve KMY değerleri

Özellik	Grup 1 (n=27) (Alendronat + Kalsiyum + D Vit)	Grup 2 (n=26) (Raloksifen + Kalsiyum + D Vit)	Grup 3 (n=25) (Alendronat+ Raloksifen + Kalsiyum + D Vit)	Grup 4 (n=20) (Kalsiyum + D Vit)	P değeri
Yaş	54.5±6.31	57.88±5.61	54.41±6.8	55.73±6.61	AD
Sigara içme oranı	%5.9	%8.3	%8.7	%5.6	AD
Menopoz süresi (yıl)	7.09±5.8	10.92± 7.26	8.35±5.65	7.94±5.89	AD
VKİ (kg/m ²)	25.00±3.11	26.15±2.31	26.24±2.62	25.46±2.82	AD
KMY gr/cm ² (Vertebra)	0.81±0.100	0.78±0.095	0.79±0.089	0.82±0.12	AD
KMY gr/cm ² (Femur)	0.80±0.097	0.78±0.084	0.79±0.088	0.81±0.13	AD

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu.

VKİ: Vücut Kütle İndeksi.

AD: Anlamlı Değil.

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası lomber vertebra ortalama KMY değerlerinin karşılaştırılması^a

	Grup 1 (n=27) (Alendronat + Kalsiyum + D Vit)	Grup 2 (n=26) (Raloksifen + Kalsiyum + D Vit)	Grup 3 (n=25) (Alendronat +Raloksifen + Kalsiyum + D Vit)	Grup 4 (n=20) (Kalsiyum + D Vit)
Tedavi öncesi	0.81±0.1	0.78±0.09	0.79±0.08	0.82±0.12
Tedavi sonrası	0.84±0.09 ^b	0.80±0.1 ^b	0.84±0.09 ^{b,c}	0.82±0.13
Değişim yüzdesi	%3.7	%2.5	%6.3	%0.1
P değeri	0.0001	0.0001	0.0001	AD

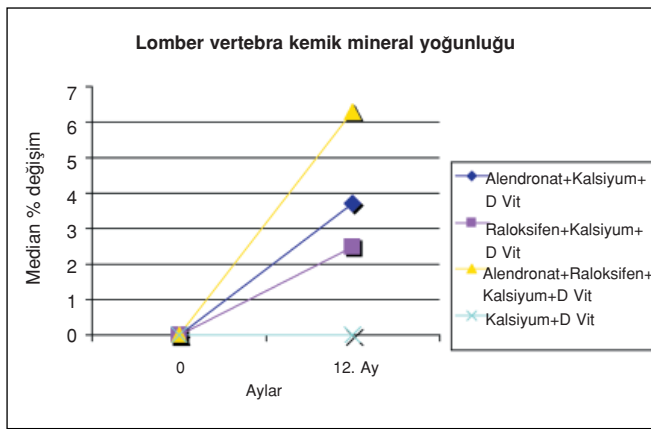
^a Değerler ortalama ± standart sapma (gr/cm²) olarak verilmiştir.

^b 0-12 ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($P<0.05$).

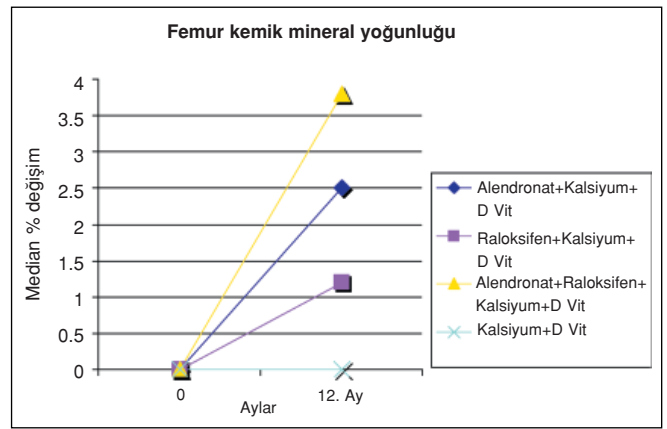
^c Grup 4 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($P<0.05$).

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu.

AD: Anlamlı Değil.



Şekil 1. 12 aylık tedavi sonrası lomber vertebra ortalama KMY artış oranları.



Şekil 2. 12 aylık tedavi sonrası femur KMY artış oranları.

Alendronat grubunda femur KMY ortalama değeri 12 aylık tedavi sonrası %2.5'lük bir artış gösterdi ($P=0.17$). Raloksifen grubunda ise 12 aylık tedavi sonrasında femur KMY ortalama değeri %1.2 artış gösterdi ($P=0.014$). Alendronat ve raloksifen kombine olarak kullanıldığında ise femur KMY ortalama değeri 12 ayın sonunda %3.79 arttı ($P=0.001$). Buna karşın kalsiyum ve D vitamini kullanan 4. grupta femur KMY değerleri 12 aylık tedavi sonrasında değişiklik göstermedi ($P=0.7$). Tüm tedavi grupları 4. grupta karşılaştırıldığında femur KMY ortalama değerlerindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı değerlere ulaşmadı ($P>0.05$). Ayrıca tedavi grupları 12 aylık tedavi sonrası birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi ($P>0.05$), (Tablo 3 ve Şekil 2).

Çalışmayı tamamlayan toplam 98 kadından 26'sı sadece raloksifen, 25'i ise alendronat ile kombine raloksifen kullanan grupta olmak üzere, toplam 51'i raloksifen kullanmış ve bunlardan 15'i (%29.4) hafif düzeyde ve 2'si (%3.9) ağır düzeyde sıcak basmalarından şikâyetçi olmuş, ancak tamamı tedaviye devam etmiştir. Ayrıca 8 hasta (%15.6) hafif düzeyde bacak kramplarından şikâyetçi olmuştur. Hiçbir hastada tromboembolik hadise görülmemiştir. Alendronat kullanan toplam 52 kadın yan etkiler

açısından incelendiğinde ise, bunların 7'sinde (%13.4) özellikle yanma ve mide ağrısı şeklinde gastrointestinal sisteme ait yan etki ortaya çıkmıştır. Sadece kalsiyum ve D vitamini kullanan gruptaki 20 kadında en sık görülen yan etki, 7 (%35) kadında hafif düzeydeki sıcak basmaları olmuştur. Bu grupta 2 kadın da (%10) hafif bacak ağrılarında şikâyetçi olmuştur.

Tartışma

Günümüzde postmenopozal osteoporozun (Tip I Osteoporoz) tedavi ve önlenmesinde kullanılan temel ilaçlar antirezorptif ajanlardır ve bunlar içerisinde en sık kullanılanları tek başına veya progesteron ile kombine edilmiş östrojen, bisfosfonatlar, SERM'ler ve kalsitonindir. Hormon replasman tedavisinin osteoporozun tedavisindeki etkinliği bilinmesine rağmen son yıllarda yapılan randomize çalışmalar (5,15) sonrasında, bu tedavinin özellikle meme üzerine yarattığı riskler nedeniyle, postmenopozal osteoporoz tedavisinde ve önlenmesinde diğer antirezorptif tedavi ajanları daha sıklıkla kullanılır hale gelmiştir. Antirezorptif ajanların kırık riskini azaltmaktaki etkinlikleri, bu ilaçların KMY üzerindeki etkileri ile kısmen ilişkilidir (16).

Bisfosfonatlar postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan en etkin ilaçlar olup (8), bu grup içerisinde ilk kul-

Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası femur ortalama KMY değerlerinin karşılaştırılması^a

	Grup 1 (n=27) (Alendronat + Kalsiyum + D Vit)	Grup 2 (n=26) (Raloksifen + Kalsiyum + D Vit)	Grup 3 (n=25) (Alendronat +Raloksifen + Kalsiyum + D Vit)	Grup 4 (n=20) (Kalsiyum + D Vit)
Tedavi öncesi	0.8±0.09	0.78±0.08	0.79±0.08	0.81±0.13
Tedavi sonrası	0.82±0.09	0.79±0.08 ^b	0.82±0.07 ^b	0.81±0.12
Değişim yüzdesi	%2.5	%1.2	%3.79	-%0.1
P değeri	AD	0.014	0.001	AD

^a Değerler ortalama ± standart sapma (gr/cm²) olarak verilmiştir.

^b 0-12 ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (P<0.05).

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu.

AD: Anlamlı Değil.

lanılmaya başlayan ilaçlardan biri alendronattır (17). Alendronatın 10 mg/gün dozunda 3 yıllık kullanım sonunda KMY'yi vertebrada %7.4, femur boynunda ise %5.5 artırdığı bildirilmiştir (18); aynı grup hastada 7 yıl sonunda bu oranların sırası ile %11.4 ve %4.9 (19); 10 yıl sonunda ise sırası ile %13.7 ve %5.4 olduğu bildirilmiştir (20). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da aynı dozda kullanılan alendronatın 1 yıl sonunda vertebra KMY'yi %5.9 artırdığı bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da, 10 mg/gün dozunda alendronat kullanımının vertebra KMY'yi 1 yılın sonunda %3.7 oranında, femur KMY'yi ise %2.5 oranında artırdığı tespit edilmiştir.

Günümüzde postmenopozal osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan tek SERM raloksifendir ve raloksifenin bu amaçla önerilen dozu 60 mg/gün'dür (22). Yapılan çalışmalar raloksifenin vertebra KMY'yi, ortalama 3 yıllık kullanım sonunda %2-3 oranlarında artırdığını, vertebral kırık oranlarını %30-50 oranında azalttığını, ancak kalça ve diğer vertebra dışı kırıklar üzerine bir etkisi olmadığını göstermektedir (23,24,25). Bizim çalışmamızda da, 1 yıllık 60 mg/gün raloksifen kullanımı, lomber vertebra KMY ortalama değerini %2.5 artırırken, femur KMY ortalama değeri sadece %1.2 artırmıştır.

Literatürde raloksifen ile alendronatı birbiri ile doğrudan karşılaştıran çok fazla çalışma yoktur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada haftada 1 kez kullanılan 70 mg alendronat ile 60 mg/gün dozunda raloksifenin etkileri karşılaştırılmış ve hem vertebra hem de kalça KMY değerlerinde alendronat ile daha fazla artış elde edilmiştir (26). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş ve alendronatın KMY değerlerini yükseltici etkinliği istatistiksel açıdan anlamlı değerlere ulaşmasa da raloksifenden biraz daha fazla bulunmuştur.

Son yıllarda, postmenopozal osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde kullanılan tedavi ajanlarının birlikte kullanımları hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış, özellikle hormon replasman tedavisi ile bisfosfonatlar kombine edilerek tedaviden daha fazla yarar sağlanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda, kullanılmakta olan hormon replasman tedavisine alendronat ilave edildiğinde, hem

vertebral hem de femur KMY değerlerinde daha fazla artış elde edilmiş ve böylece kırık riskindeki azalma oranlarının daha fazla olacağı bildirilmiştir (13,27,28). Ancak Evio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hormon replasman tedavisi ile alendronatın birlikte kullanımının, yaşlı postmenopozal hastalarda ilave bir faydası olmadığını ve her iki tedavi şeklinin de benzer oranlarda KMY artışı sağladığını bildirmişlerdir (14).

Literatürde alendronat ve raloksifenin tek başına kullanımı ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen (25,29), etki mekanizması farklı bu iki antirezorptif ilacın birlikte kullanımı ile ilgili tek bir çalışma bulunmaktadır. Johnell ve ark.'nın 10 mg/gün alendronat ile 60 mg/gün raloksifenin tek tek veya birlikte kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmasında (12), 1 yıllık tedavi sonunda, vertebra KMY, raloksifen grubunda %2.1, alendronat grubunda %4.3 ve kombine ilaç kullanan grupta ise %5.3 artış göstermiş, plasebo grubunda ise bir değişiklik saptanmamıştır. Aynı şekilde femur KMY'de ise sırasıyla %1.7, %2.7 ve %3.7 oranlarında artış saptanmış, sonuç olarak hem vertebra hem de femur KMY'de alendronat, raloksifene nazaran daha yüksek artış oranları sağlamış ve en yüksek artış kombine grupta elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da alendronat ile raloksifenin 1 yıllık kombine kullanımı sonunda vertebra KMY %6.3 oranında, femur KMY ise %3.79 oranında artmış, bu artışlar tedavi öncesi KMY değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmıştır. Vertebra KMY'de saptanan %6.3 oranındaki artış sadece kalsiyum ve D vitamini kullanan grup ile karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan anlamlı değerlere ulaşmaktadır. Bu çalışmada alendronat ve raloksifenin birlikte kullanımı hem vertebral hem de femur KMY'de en fazla artışı sağlayan tedavi şekli olmuştur.

Genel olarak hem raloksifenin, hem de alendronatın güvenlik sınırları ve yan etki profilleri oldukça iyidir. Raloksifen kullanımında en sık karşılaşılan yan etkiler ateş basmaları ve bacak krampları, en ciddi olanı ise venöz tromboemboli riskindeki artıştır; ancak çalışmalarda bacak krampları ve ateş basmalarının tedaviyi bıraktıracak düzeylerde olmadığı bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda

kadınlardan 15'i (%29.4) hafif düzeyde ve 2'si (%3.9) ağır düzeyde olmak üzere sıcak basmalarından şikâyetçi olmuş, ancak tümü gerekli bilgilendirme ve önlemler sonrasında tedaviye devam etmiştir. Bisfosfonatların kullanımı esnasında en sık bildirilen yan etki gastrointestinal sisteme ait olan yan etkiler, özellikle de özofajittir (30). Bizim çalışmamızda da alendronat kullanan kadınlarda %13.4 oranında özellikle yanma ve mide ağrısı şeklinde gastrointestinal sisteme ait yan etkiler ortaya çıkmıştır. Bu kadınlara ilacın kullanım şekli bir kez daha anlatılmış, bol su ile birlikte ve aç karnına ilaçları kullanmaları önerilmiştir. Ancak çalışmanın başlangıcında 120 kadın tedavi gruplarına randomize edilmesine rağmen 98 (%81.6) kadın çalışmayı tamamlamıştır. Takip dışı kalan kadınlara tekrar ulaşamadığı için bu hastaların tedaviyi bırakma sebepleri net olarak ortaya konulamamıştır, dolayısıyla takip dışı kalan kadınlar arasında tedaviyi bırakmaya neden olacak şiddette yan etkiler olabileceği de gözden kaçırılmaması gereken bir gerçektir. Çalışmamızda tespit edilen bir başka sorun da kontrol grubunda tedaviyi yarım bırakan kadın sayısının fazla olmasıdır. Tedavi gruplarında sırası ile 3 (%10), 4 (%13.4) ve 5 (%16.7) kadın tedaviyi yarıda bırakmışken, bu sayı kontrol grubunda 10 (%33.4) olmuştur. Bunun muhtemel sebebi; kontrol grubundaki kadınların sadece kalsiyum ve D vitamini ile tedavi edilmeleri ve buna bağlı olarak osteoporozu bağlı başta yaygın kemik ağrıları olmak üzere şikâyetlerinin yeterince azalmaması veya bazı yan etkilerin ortaya çıkması olabilir.

Sonuç olarak, burada sunulan çalışmada, raloksifen ve alendronat tek tek veya birlikte kullanıldığında, hem lomber vertebra hem de femur KMY'de, 12 aylık tedavi sonunda belirgin artış meydana gelmiştir. Kombine ilaç kullanımının etkinliği alendronat veya raloksifeni tek başına kullanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmasa da daha fazla olmaktadır. Bu nedenle, özellikle raloksifen veya hormon replasman tedavisi almakta iken tedaviye yanıt vermeyen ve ilave bir tedavi ajanına ihtiyaç duyan hastalarda tedaviye alendronat eklenmesi faydalı bir girişim olarak düşünülebilir. İlaveten çok şiddetli osteoporozu olan yaşlı hastalarda yüksek etkinlik sağlamak amacıyla alendronat ile raloksifen kombinasyonu iyi bir seçenek olabilir. Ancak buna rağmen iki ilacın kombine kullanım endikasyonları sınırlı tutulmalıdır. Çünkü, öncelikle kombine tedavi maliyeti oldukça artırmaktadır. Ayrıca burada sunulan çalışma sadece 1 yıllık sonuçları ortaya koymakta, halbuki bu iki ilacın kombine kullanımının uzun dönemdeki güvenilirliği henüz belirsizliğini korumaktadır. Kombine ilaç kullanımının sağladığı KMY artışının kırık riski üzerine etkisi de tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar kırık görülme sıklığının net olarak gösterildiği çalışmalarla desteklenmelidir; çünkü KMY, asıl hedef olan kemik kırık riskini belirlemede dolaylı bir laboratuvar yöntemidir. Bu kısa dönemdeki değişikliklerin uzun dönem kırıkları için fikir verip vermeyeceğine dair daha detaylı çalışmalar yapılmalıdır.

22-25 Eylül 2004 tarihleri arasında İstanbul'da düzenlenen 1. Uluslararası Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Yardımla Üreme Teknikleri (TSRM) Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Position Statement. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2002;9:84-101.
2. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005-10.
3. Bağış T, Kılıçdağ E, Tarım E, Gökçel A, Ergin T. Postmenopozal kadınlarda osteoporoz sıklığı. *Türk Fertilite Derg* 2002;10(2):142-151.
4. Cauley JA. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-61.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
6. Cranney A. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *BMJ* 2003;327:355-6.
7. Cheung AM, Feig DS, Kapral M, Diaz-Granados N, Dodin S. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2004;170:1665-7.
8. Perez-Lopez FR. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas* 2004;48:179-92.
9. Gluck O, Maricic M: Raloxifene: Recent information on skeletal and non-skeletal effects. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:429-32.
10. Riggs BL, Hartmann LC: Selective estrogen receptor modulators-mechanism of action and application to clinical practice. *N Eng J Med* 2003;348:618-29.
11. Cengiz B, Demirel C, Kurtay G: Selektif östrojen reseptör modülatörlerinin klinik kullanımı. *T Klin Jinekoloj Obst* 2002;12:1-7.
12. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:985-92.
13. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2525-33.
14. Evio S, Tiitinen A, Laitinen K, Ylikorkala O, Valimäki MJ. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:626-31.
15. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
16. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:231-6.
17. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
18. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuchaisnes CN, Geusens P, Hosking D, Jaeger P, Kaufman JM, Leite M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Plezia K, Santora AC, Yates AJ, Yuan W. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996;18:141-50. Erratum in: *Bone* 1996;19:78.
19. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
20. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA;

- Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
21. Odabaşı E, Güler S, Çakır B, Turan M, Kutlu M. Postmenopozal kadınlarda farklı tedavi şekillerinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi: Retrospektif çalışma. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor* 2001;7(5): 591-594.
 22. Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002;23:16-37.
 23. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637-45. Erratum in: *JAMA* 1999;282:2124.
 24. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, Huster W, Draper MW, Harper KD, Heath H 3rd, Gennari C, Christiansen C, Arnaud CD, Delmas PD. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444-50.
 25. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:524-8.
 26. Luckey M, Kagan R, Greenspan S, Bone H, Kiel RD, Simon J, Sackarowitz J, Palmisano J, Chen E, Petruschke RA, de Papp AE. Once-weekly alendronate 70 mg and raloxifene 60 mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2004;11:405-15.
 27. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M. Alendronate and estrogen effect in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:720-6.
 28. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, Liss CL, Melton ME, Byrnes CA. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3076-81.
 29. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G; Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:508-16.
 30. Perez-Lopez FR. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas* 2004;48:179-92.