



Antiviral Tedavi Alan Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Osteoporoz Tedavisinde Alendronat ve Kolekalsiferol Kombinasyonunun Etkisi: İki Olgu Sunumu

Efficacy of Alendronate and Cholecalciferol Combination in the Treatment of Osteoporosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis Receiving Antiviral Therapy: Report of Two Cases

İlke Coşkun Benlidayı, Zainb Al-Bayati, Rengin Güzel

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Bu olgu sunumunda, antiviral tedavi alan kronik viral hepatitli 60 yaş üzeri iki erkek hastada, osteoporoz tedavisinde, 12 ay süre ile kullanılan alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonunun etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalara, kronik viral hepatit B tanısı ile 245 mg/gün dozunda tenofovir disoproksil fumarate kullanılmaktayken, dual enerji x-ışını absorpsiyometre ile osteoporoz tanısı koyulup, alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu (70 mg/2800 IU) haftada bir kez oral olarak başlanmıştır. Bazal lomber T skorları -2,6 ve -4,9 olan 1. olgu ve 2. olgunun, tedavi öncesindeki ve 12 aylık tedavi sonrasındaki kemik mineral yoğunlukları (KMY) ve 25(OH)D (ng/ml) seviyeleri karşılaştırılmıştır. İlk olguda, tedavi sonrasında, lomber, femur boynu ve total kalça KMY değerlerinde, sırasıyla %1,9, %5,2 ve %13,8 oranında artış olmuştur. İkinci olgunun L1-L4 lomber, femur boynu ve total kalça KMY değerleri ise sırasıyla %23,2, %25,9 ve %14,8 oranında artmıştır. Ancak, tedavi öncesi ve sonrasındaki 25(OH)D seviyeleri karşılaştırıldığında, iki hastada da, vitamin D düzeyinde düşüş olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, antiviral tedavisi altındaki kronik viral hepatitli hastalarda, osteoporoz tedavisi için 12 ay süre ile kullanılan alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu, KMY değerlerinde artış sağlamıştır. Bu hastalarda, tenofovir tedavisinin, bağımsız olarak Vitamin D metabolizmasını etkilediği göz önüne alınarak, vitamin D yetersizliğini önlemek için aralıklı olarak 25(OH)D seviyelerinin kontrol edilmesi ve D vitamini düzeylerini optimal seviyede tutmak için yeterli desteğin sağlanması gerekmektedir. (Türk Osteoporoz Dergisi 2015;21: 96-9)

Anahtar kelimeler: Alendronat, antiviral, bifosfonat, kolekalsiferol, kronik viral hepatit, osteoporoz

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Summary

In this case report, the efficacy of 12-month alendronate and cholecalciferol combination therapy for the treatment of osteoporosis in two male patients with chronic viral hepatitis aged above 60 years who were on antiviral treatment was evaluated. The patients were diagnosed with osteoporosis via dual energy x-ray absorptiometry while receiving 245 mg tenofovir disoproksil fumarate once daily and started on alendronate and cholecalciferol combination (70 mg/2800 IU). Baseline T-scores of the two patients were -2.6 and -4.9, respectively. Baseline bone mineral density (BMD) and 25(OH)D (ng/ml) values were compared with post-treatment values. Regarding the first case, following treatment, lumbar, femoral neck and total hip BMD values were improved by 1.9%, 5.2% and 13.8%, respectively. In the second case, L1-L4 lumbar, femoral neck and total hip BMD values were improved by 23.2%, 25.9% and 14.8%, respectively. However, when pre- and post-treatment 25(OH)D levels were compared, a decrease was observed in both patients. In conclusion, 12-month treatment with alendronate and cholecalciferol combination improved BMD values, in patients with chronic viral hepatitis who were on antiviral therapy. Considering that tenofovir therapy affects vitamin D metabolism independently in these patients, it is necessary to control 25(OH)D levels in a regular basis and to support the patient with adequate vitamin D supplementation, in order to optimize serum vitamin D levels and prevent from vitamin D insufficiency. (Turkish Journal of Osteoporosis 2015;21: 96-9)

Key words: Alendronate, antiviral, bisphosphonate, cholecalciferol, chronic viral hepatitis, osteoporosis

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Kronik viral hepatitli hastalarda, kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma ve osteoporoz riskinde artış gözlenebilmektedir (1). Hepatit B virüsü ile enfekte hastalarda, KMY'deki düşüş ile ilişkili birtakım risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar; yaş, ilerlemiş karaciğer hastalığı, düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve antiviral kullanımıdır (2).

Kronik viral hepatit B hastalarında, remisyon sağlanması ya da serolojik sonlanım noktalarına erişilmesi bakımından, antiviral grubundan olan oral nükleozid/nükleotid analogları ile uzun süreli tedaviler gerekebilmektedir. Kronik hepatit B tedavisinde onay almış nükleozid/nükleotid analogları; lamivudin, adefovir, entecavir, telbivudin ve tenofovir'dir. Bu tedaviler, renal toksisite başta olmak üzere, çeşitli yan etkilerle ilişkilendirilmektedir (3). Örneğin, bu ajanlardan biri olan tenofovir, insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda ve kronik viral hepatit B hastalarında, kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmaya neden olmaktadır (2,4).

Çeşitli mekanizmalar üzerinden, kemik metabolizmasının olumsuz yönde etkilendiği bu hasta grubunda gözlenen osteoporoz tedavisi ile ilgili özel bir rehber bulunmamaktadır. Bu hastalar, osteoporoz ile ilgili mevcut tedavi rehberleri kullanılarak tedavi edilmektedir. Bu makalemizde, kronik viral hepatit B tanısı ile antiviral tedavi altında olan ve osteoporoz nedeniyle bir yıl süreyle alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu kullanan iki erkek hasta sunularak, bu kombinasyon tedavisinin, kronik viral hepatit B'li hastalardaki osteoporoz üzerine etkisinin ve antiviral tedavinin kemik metabolizması ile ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Olgular

Olgu 1

Kronik viral hepatit B tanısı ile takipte olan 61 yaşındaki erkek hasta, 245 mg/gün dozunda tenofovir disoproksil fumarate kullanmaktayken, osteoporoz taraması amacıyla klinik bakteriyoloji ve enfeksiyon hastalıkları kliniği tarafından konsülte edildi. İlk etapta, osteoporoz risk faktörleri değerlendirilen hastanın 6 yıldır antiviral tedavi aldığı, sigara içtiği ancak ailesinde ya da kendisinde kırık öyküsü bulunmadığı öğrenildi. Bu bilgiler ışığında yapılan ilk değerlendirmesinde, vücut ağırlığı 62 kg, boyu 178 cm idi. Dünya Sağlık Örgütü Kırık Riski Aracı (FRAX) kullanılarak hesaplanan 10 yıllık majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı olasılıkları sırasıyla, %4,6 ve %1,9'du (Tablo 1). Dual enerji x-ışını absorpsiyometre (DXA) ile değerlendirilen T skorları, lomber, femur boynu ve total kalçada, sırasıyla, -2,6, -1,8 ve -1,8 idi (Şekil 1). Hastaya osteoporoz tanısıyla alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu (70 mg/2800 IU) başlandı. On iki aylık tedavi sonunda yapılan DXA ölçümünde, lomber vertebra, femur boynu ve total kalça KMY değerlerinde, sırasıyla %1,9, %5,2 ve %13,8 oranında artış olduğu tespit edildi. Ancak, 25(OH)D düzeyinin tedavi öncesindeki değerin altında olduğu görüldü (Tablo 1).

Olgu 2

Kronik viral hepatit-B tanısı ile 4 yıldır izlenmekte olan bu vaka da, 245 mg/gün dozunda tenofovir disoproksil fumarate kullanıyordu. Hasta 64 yaşında olup vücut ağırlığı 71 kg, boyu

179 cm idi. Bazal T skorları, lomber, femur boynu ve total kalçada, sırasıyla, -4,9, -2,0 ve -2,3 olarak tespit edildi (Şekil 2). Sigara ve alkol kullanmakta olan hastanın 10 yıllık majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı olasılıkları sırasıyla, %5,9 ve %2,6 olarak hesaplandı (Tablo 1). Bir yıl süre ile alendronate ve kolekalsiferol kombinasyonu (70 mg/2800 IU) kullanan hastanın tedavi sonunda lomber, femur boynu ve total kalça BMD değerlerinde, sırasıyla %23,2, %25,9 ve %14,8 oranında artış gözlemlendi. Tedavi sonrası 12. ayda, 25(OH)D seviyesinde bazal değere göre belirgin bir azalma mevcuttu (Tablo 1).

Tartışma

Uzun süreli kronik karaciğer hastalarında, hepatik osteodistrofi olarak adlandırılan metabolik kemik hastalığı, sık gözlenen bir komplikasyondur. Yenice ve ark. tarafından yapılan bir çalışma sonucunda, non-sirotik viral hepatit B ve C'nin, KMY'de düşüş açısından risk faktörü olmadığı belirtilmiş olmakla birlikte, hepatik osteodistrofinin ana formu olan osteoporoz, kronik karaciğer hastalığının uzun dönemde gözlenen bir komplikasyonudur (5). Bu hastalarda karşılaşılan osteoporozun etyolojisinde nütrisyonel, hormonal, metabolik, genetik ve inflamatuvar faktörler sorumlu tutulmaktadır (6,7). Bunların dışında, kronik viral hepatit tedavisinde kullanılan nükleozid/nükleotid analoglarının ekstrahepatik etkileri olduğu gösterilmiş

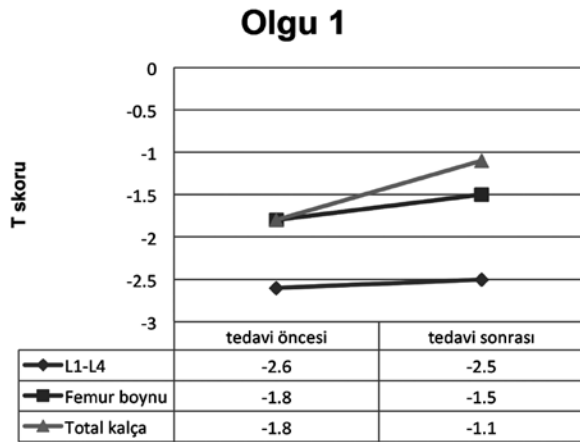
Tablo 1. Olguların demografik verileri ve bazal değerleri

	Olgu 1	Olgu 2
Yaş (yıl)	61	64
Cinsiyet	E	E
VKİ (kg/m ²)	19,57	23,28
Hastalık süresi (yıl)	6	4
Geçirilmiş kırık	-	-
Ebeveynde kaçça kırığı	-	-
Sigara kullanımı	+	+
Alkol kullanımı	-	+
Glukokortikoid kullanımı	-	-
Romatoid artrit	-	-
Sekonder osteoporoz	+	+
FRAX skoru (%)		
Majör osteoporotik kırık riski	4,6	5,9
Kalça kırık riski	1,9	2,6
Bazal KMY (gr/cm ²)		
L1-L4	0,803	0,557
Femur boynu	0,689	0,652
Total kalça	0,767	0,681
Bazal T skoru		
L1-L4	-2,6	-4,9
Femur boynu	-1,8	-2,0
Total kalça	-1,8	-2,3
25(OH)D (ng/mL) (0. ay/12. ay)	37,7/23,0	30,0/14,5

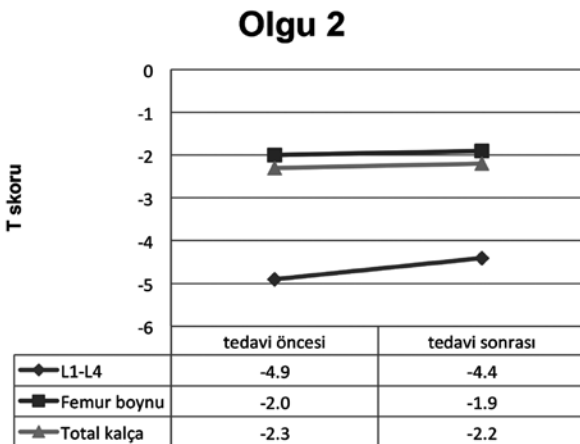
VKİ: Vücut kitle indeksi, KMY: kemik mineral yoğunluğu

ve nükleotid analoglarından biri olan tenofovirin kemik metabolizmasını etkilediği tespit edilmiştir (2,8). Tenofovirin kronik hepatit B enfeksiyonuna sahip hastalarda, uzun süreli kullanımı ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamakla birlikte, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kronik viral hepatit nedeniyle tenofovir almakta olan hastalarda, KMY'de azalma olduğu saptanmıştır (2,3). Ek olarak, bu hasta grubunda, FRAX aracının, osteoporotik kırık riski yüksek hastaları öngörme açısından etkin olduğu belirtilmiş, kümülatif olarak tenofovir maruziyetin bağımsız olarak osteoporotik kırık riskini arttırdığı tespit edilmiştir (2,9).

Tenofovir kullanan kronik viral hepatit B'li hastalarda, KMY'deki azalmayı tetikleyen iki risk faktörü belirtilmiştir. Bunlar ileri yaş ve ilerlemiş karaciğer hastalığıdır (2). Makalemize konu edilen her iki olgunun da osteoporoz açısından belirli risk faktörlerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Her iki hastanın da 60 yaş üzerinde olduğu ve uzun süredir viral hepatit tanısı ile izlenip, tenofovir tedavisi altında oldukları, ek olarak sigara ve/veya alkol kullandıkları belirlenmiştir.



Şekil 1. Olgu 1'in T skorlarında tedavi sonrası meydana gelen değişim



Şekil 2. Olgu 2'in T skorlarında tedavi sonrası meydana gelen değişim

Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde osteoporoz tedavisinde, ilk uygulanması gereken risk faktörlerinin modifikasyonudur. Bunlar arasında, alkol ve sigaranın bırakılması ile fiziksel aktivitenin artırılması yer almaktadır. Hastalara yeterli protein ve kalori almaları açısından nütrisyonel destek sağlanması da önemlidir. Vitamin D ve kalsiyum desteği, bu hastaların tamamına önerilmektedir. Diğer farmakoterapi yaklaşımları arasında, bifosfonatlar en sık kullanılan ajanlardır (7). Arase ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hepatit B ve C enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı olan postmenopozal dönemdeki 80 osteoporotik hastaya siklik etidronat tedavisi verilmiştir (10). Bu yaklaşımla, kırık görülmeye oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (10). Yurci ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, 50 kronik viral hepatitli ve 31 sirozlu hastaya, düşük KMY nedeniyle, bir yıl süre ile, vitamin D 400 IU, kalsitonin 200 IU, alendronat 10 mg, alendronat 70 mg veya risedronate 5 mg verilmiştir. Bir yıllık tedavi sonunda, alendronat 70 mg alan grup için tüm bölgelerde KMY'de anlamlı artış olduğu, bu artışın alendronat 10 mg ve risedronat 5 mg alan gruplarda distal radius ve lomber omurgada gözlemlendiği belirlenmiştir. Alendronat 70 mg başta olmak üzere, oral bifosfonatların, kronik viral hepatitli hastalarda, hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybını engelleyebildiği sonucuna varılmıştır (11). Bu bulguyla benzer olarak, alendronat 70 mg ve kolekalsiferol kombinasyonu ile bir yıl tedavi edilen her iki olgumuzda da, üç bölgede KMY'de artış olduğu tespit edilmiştir.

Bifosfonat ve kolekalsiferol kombinasyonu ile alınan bu olumlu sonuca rağmen, tedavi sonu 25(OH)D düzeylerinin, iki hastamızda da, tedavi öncesi değerlerden daha düşük olduğu görülmüştür. Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde, vitamin D eksikliğinden sorumlu olan faktörler, güneş ışınına maruziyetin azalması, dışarıdan yeterli D vitamini desteğinin sağlanamaması, renal absorpsiyonun ve hepatik hidroksilasyonun azalmasıdır (7). Bunun yanı sıra, tenofovir kullanmakta olan insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda, yüksek tenofovir düzeylerinin, yüksek serum vitamin D bağlayıcı protein düzeyleri ve düşük serbest 1,25-OH(2)D seviyesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, tenofovirin fonksiyonel vitamin D eksikliğine yol açması şeklinde yorumlanmıştır (12). Vitamin D metabolizması üzerindeki bu olumsuz etkilere rağmen, kronik karaciğer hastalarında, optimal vitamin D desteğinin ne kadar olması gerektiği konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak, Crawford ve ark., düşük dozlarda ve oral yolla verilen vitamin D desteğinin, 25(OH)D düzeylerinde yeterli artış sağlamadığını göz önüne alarak, özellikle sirozlu hastalarda yüksek doz parenteral yaklaşımın tercih edilebileceği yorumunu yapmıştır (13). Bununla birlikte, bu konuda yapılacak longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Kronik viral hepatit-B nedeniyle tenofovir kullanan osteoporotik iki erkek hastada, alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu ile KMY değerleri açısından, olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Buna rağmen, vitamin D düzeyleri tedavi öncesi değerlerin altına

düşmüştür. Bu gibi vakalarda, risk faktörlerinin modifiye edilmesi, diyetin düzenlenmesi ve bifosfonat tedavisi gibi yaklaşımların yanı sıra, özellikle tenofovir tedavisi alanlarda, vitamin D düzeylerinin belirli aralıklarda takibi ve optimal seviyede tutulması açısından yeterli desteğin sağlanması önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005;11:1843-7.
2. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: Can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis* 2015;211:374-82.
3. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S185-95.
4. Cassetti LJ, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve, HIV-1 infected patients. *HIV Clin Trials* 2007;8:164-72.
5. Yenice N, Gumrah M, Mehtap O, Kozan A, Turkmen S. Assessment of bone metabolism and mineral density in chronic viral hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:260-66.
6. Wariaghli G, Mounach A, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, et al. *Rheumatol Int* 2010;30:893-9.
7. Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013;28:52-64.
8. Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:428-34.
9. Bemido R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26:825-31.
10. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Prolonged-efficacy of bisphosphonate in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease. *J Med Virol* 2008;80:1302-7.
11. Yurci A, Kalkan AO, Ozbakir O, Karaman A, Torun E, Kula M, et al. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1206-12.
12. Havens PL, KiserJJ, Stephensen CB, Hazra R, Flynn PM, Wilson CM. Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency. *Antibicrob Agents Chemother* 2013;57:5619-28.
13. Crawford BA, Labio ED, Strasse SI, McCaughan GW. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:689-99.