

Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Biofosfonat Tedavisinin Üst Gastrointestinal Traktusa Etkileri: Ön Rapor

The Effects of Bisphosphonate Therapy on Upper Gastrointestinal Tract in
Postmenopausal Women: A Preliminary Report

Zeliha Ünlü*, Murat Saruç**, Nurten Türkel Küçükmetin**, Işıl Tuzcuoğlu**
Mengü Sarioğlu*, Semin Ayhan***, Çiğdem Tüzün*, Hakan Yüceyar**

ÖZET

Çalışmada osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlardan risedronatın üst gastrointestinal traktusa yan etkilerinin endoskopik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesini amaçlandı. Tüm olgulara tedavi öncesinde endoskopik muayene yapıldı. Endoskopisi normal olan olgulara risedronat 5 mg/gün, beraberinde kalsiyum 1000mg/gün ve D vitamini 400IU/gün başlandı. Tedaviden 1 ay sonra endoskopik muayene tekrarlandı. Kontrol endoskopisi tamamlanan 8 olgunun 5'inde endoskopik ve histopatolojik değerlendirmede patoloji saptanırken, 3'ünde değerlendirmeler normal sınırlardaydı. Ön rapor olarak sunduğumuz bu çalışmanın sonuçları, risedronat tedavisinin erken döneminde üst gastrointestinal mukoza değişikliklerinin ortaya çıkabildiğini ve tedavi sırasında olası gastrointestinal yan etkiler yönünden uyanık olmamız gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, bifosfonatlar, gastrik hasar

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate adverse effects of risedronate, which is effective in the treatment of the osteoporosis, using endoscopic and histopathologic examinations. In all subjects, the endoscopic appearance of the esophageal, gastric and duodenal mucosa was evaluated before the treatment. Subjects who had normal endoscopic examination results were given 5 mg/day risedronate, 1000mg/day calcium and 400IU/day vitamin D medication. Endoscopic examinations of eight patients were repeated 1 month later. Control endoscopic and histopathologic examinations revealed gastric damage in 5 of the 8 patients. In conclusion, this preliminary report showed that we should be aware of the gastric damage due to risedronate therapy in the short term period.

Key words: Osteoporosis, bisphosphonates, gastric damage

GİRİŞ

Bifosfonatlar kemik yıkımının arttığı Paget hastalığı, malignitelerde oluşan hiperkalsemi, osteolitik kemik metastazları ve osteoporoz gibi çeşitli hastalıkların te-

davisinde etkinliği kanıtlanmış yeni kuşak ilaçlardır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar bifosfonatların çok yüksek konsantrasyonlarda gastrik mukoza iritasyonu oluşturma potansiyelini göstermiştir (1). İnsanlarda piyasa öncesi faz III çalışmalarda alendrona-

(*) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

(**) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

(***) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

tın veya risedronatın gastrointestinal toksitesi gösterilememekle beraber, klinik uygulamalarda alendronat tedavisine bağlı bazen ciddi düzeylere varan özefajitin gelişebildiği bildirilmiştir. Bifosfonatların en sık yan etkileri karın ağrısı, diare, özefagus, mide ve ince barsaklarda ülserler gibi gastrointestinal bozukluklardır. Çalışmamızda osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlardan risedronatın üst gastrointestinal traktusa yan etkilerinin endoskopik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve Dual Enerji-X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) ile tanısı konulan postmenopozal osteoporozlu kadınlar dahil edildi. DEXA ölçümünde lomber omurga veya kalçada en az 1 bölgede kemik mineral yoğunluğu (KMY) erişkin, premenopozal kadınların ortalama KMY'dan (T skor) en az 2 standart sapma (SD) düşük olan olgular değerlendirildi. Kemik metabolizmasını etkileyebilecek bir hastalığı veya ilaç kullanımı olan, özefagus da dahil herhangi bir gastrointestinal hastalığı olan, dik pozisyonda (bifosfonat tedavisinde önerildiğinden) duramayan, gastrik asiditeyi etkileyen antiasit, H₂ reseptör blokerleri, proton pompa inhibitörleri veya misoprostol gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmadan dışlandı.

Tüm olgulara tedavi öncesinde endoskopik muayene yapıldı. Endoskopisi normal olan olgulara risedronat 5 mg/gün, beraberinde kalsiyum 1000mg/gün ve D vitamini 400IU/gün tedavisi başlandı. Tedaviden 1 ay sonra endoskopik muayene tekrarlandı. Bu sürede hastaların aspirin, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler başta olmak üzere gastrointestinal iritasyon yapan ilaç kullanmalarına izin verilmedi.

Endoskopik değerlendirmede gastrik/ duodenal bölge için Lanza (0: normal mukoza, 1: sadece mukozal kanama, 2: bir veya iki erozyon, 3: fazla (3-10) erozyonlar, 4: daha fazla erozyon (>10) veya ülser), özefagus için Hetzel (0: normal mukoza, 1: eritem, hiperemi veya sadece frajil mukoza, 2: mukozanın %10'undan azını tutan yüzeysel erozyon, 3: mukozanın %10-50'sini tutan yüzeysel erozyon veya ülserasyon, 4: mukozanın %50'sinden fazlasını tutan yüzeysel erozyon veya derin ülserasyon) skalaları kullanıldı (2). Alınan materyallerin histopatolojik değerlendiril-

minde Sydney klasifikasyonu kullanıldı. Olgularda dispepsi ve gastro-özefajial reflü Glaskow dispepsi skalası ve reflü skalası ile değerlendirildi ve skorlandı.

BULGULAR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran postmenopozal osteoporozlu 35 olgu Gastroenteroloji Bilim Dalına gönderilerek üst gastrointestinal sistem endoskopileri yapıldı. Endoskopisi normal olan 29 olguya risedronat 5 mg/gün, beraberinde kalsiyum ve D vitamini tedavisi başlandı. Kalan olgular 1'inde insidental olarak erken mide karsinomu ve diğerlerinde gastrik polipler saptanması nedeniyle dışlandı. 29 olgudan 8'inin 1 aylık risedronat tedavileri tamamlandı ve bu hastalar 2. defa endoskopik olarak değerlendirildi. Olguların tedavi öncesi yaş, menopoz süresi ve DEXA bulguları Tablo I' de izlenmektedir.

Olguların 1 ay sonraki kontrollerinde 5'inde endoskopik ve histopatolojik değerlendirmede patoloji saptanırken, 3'ünde değerlendirmeler normal sınırlardaydı. Endoskopik ve histopatolojik değerlendirmede patoloji saptanan olguların bulguları Tablo II ve III'de izlenmektedir.

Kontrol endoskopisi yapılan 8 olgunun risedronat tedavisinden önce ve sonra Glaskow dispepsi skalasına göre toplam skorları Tablo IV' de izlenmektedir. Tedaviden önce reflü skalasına göre olguların dağılımları Tablo V 'de gösterilmiştir. Tedavi sonrasında 1 olguda semptomatik reflüks özefajit gelişti. Bu olguda reflü skalası toplam skoru tedavi öncesi: 2, tedavi sonrası: 3 idi.

TARTIŞMA

Postmenopozal osteoporozda alendronat tedavisinin gastrointestinal mukozada harabiyete yol açtığına dair endoskopik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Risedronatların güvenliğine dair bilgiler sınırlı olmakla beraber genel olarak üst gastrointestinal etkiler bakımından alendronatla benzer gibi görünmektedir. Lanza ve arkadaşları (2) risedronat ve alendronatın gastrik iritasyona yol açma potansiyellerinin benzer biçimde düşük olduğunu ve bu açıdan söz konusu ilaçların birbirinden farklı olmadığını göstermişlerdir. Bununla beraber Blank ve arkadaşları (3) ratlarda antral hasarın alendronatla risedronattan anlamlı olarak daha fazla olduğunu ve gastrik hasar bakımından alendronatların daha potent olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgularını destek-

Tablo 1: Kontrol Endoskopisi Yapılan Olguların Tedavi Öncesi Yaş, Menopoz Süresi (yıl) ve DEXA Değerleri

	Yaş	MS*	Spinal (L2-4 AP)			Spinal (L3 lateral)			Sol kalça total		
			KMY	T	Z	KMY	T	Z	KMY	T	Z
Olgu 1	60	5	0.837	-3.0	-1.7	0.482	-2.5	-0.9	0.825	-1.5	-0.6
Olgu 2	69	25	0.821	-3.2	-1.3				0.597	-3.4	-2.1
Olgu 3	65	17	1.166	-0.3	1.6	0.632	-1.2	0.8	1.027	0.2	1.4
Olgu 4	58	7	0.855	-2.9	-2.0	0.616	-1.4	-0.1	0.837	-1.4	-0.7
Olgu 5	47	6	0.831	-3.1	-2.9	0.535	-2.0	-1.4	0.903	-0.8	-0.6
Olgu 6	53	5	0.894	-2.6	-1.6				0.858	-1.2	-0.6
Olgu 7	52	8	0.959	-2.0	-1.3	0.618	-1.3	-0.2	0.891	-0.9	-0.4
Olgu 8	59	13	0.807	-3.3	-2.0				0.823	-1.5	-0.6

*: Menopoz süresi (MS)

Tablo 2: Olguların Endoskopide Saptanılan Patolojilerinin Dereceleri

	Hetzel Skalası Grade	Lanza Skalası Grade
Olgu 1	0	2
Olgu 2	1	2
Olgu 3	0	3
Olgu 4	0	2
Olgu 5	0	3

Tablo 3: Sydney Klasifikasyonuna Göre Patoloji Saptanan Olguların Dağılımı

	Korpus (n)	Antrum (n)
Helikobakter pylori yoğunluğu	1	4
Aktivite	2	2
Kronik inflamasyon	2	4
Atrofi	0	0
Intestinal metaplazi	0	4
Lenfoid agregat	2	3

leyen klinik çalışmalar da vardır (4). Ayrıca günde 5 mg/gün risedronatın klinik olarak manifest olan gastroduodenal ülserlerin insidansı bakımından, plaseboya kıyasla anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (5).

Hernekadar literatür bilgileri risedronat tedavisinin gastrointestinal hasar yönünden oldukça güvenilir olduğunu ileri sürse de, ön rapor olarak sunduğumuz bu çalışmada, hasta sayımız henüz az olmakla birlikte, risedronat tedavisinin erken döneminde ortaya çıkan üst gastrointestinal mukozaya değişiklikleri, tedavi sırasında olası gastrointestinal yan etkiler yönünden uyanık olmamız gerektiğini düşündürmektedir.

Tablo 4: Glaskow dispepsi skalasına göre olguların tedavi öncesi ve sonrası toplam skorları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Olgu 1	0	0
Olgu 2	4	3
Olgu 3	3	2
Olgu 4	5	5
Olgu 5	4	4
Olgu 6	0	0
Olgu 7	0	0
Olgu 8	9	7

Tablo 4: Olguların Tedavi Öncesinde Reflü Skalasına Göre Dağılımı

Derece	Reflü skalası (n)
0	4
1	1
2	1
3	2

KAYNAKLAR

1. Peter CP, Kindt MV, Majka JA. Comparative study of potential for bisphosphonates to damage gastric mucosa of rats. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1009-15.
2. Lanza F, Schwartz H, Sahba B, et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *AJG* 2000; 95: 3112-17.
3. Blank MA, Ems BL, Gibson GW, et al. Nonclinical model for assessing gastric effects of bisphosphonates. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 281-8.
4. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119: 631-8.
5. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91.