

## Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Raloksifen ve Alendronatın Etkinliklerinin Karşılaştırılması

*The comparison of effects of alendronate and raloxifene treatment in postmenopausal women with osteoporosis*

Gülcan Güner\*, Ö. Faruk Şendur\*, Cavidan Ay\*,  
Ayhan Erkek\*, Bengü Beydağ Odabaşı\*

### Özet

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde raloksifen ve alendronat tedavisinin etkilerini araştırmak ve karşılaştırmak amacıyla çalışmaya 32 postmenopozal osteoporozlu hasta (raloksifen grubu 16, alendronat grubu 16 hasta) dahil edildi. Hastalar, rastgele olarak 2 gruba ayrıldı. Hastalara lomber ve femur bölgesinden kemik mineral yoğunluk (KMY) ölçümü tedavi öncesi ve 1 yıllık tedavi sonrası olmak üzere 2 kez yaptırıldı. Lomber KMY sonuçları gruplar kendi içinde tedavi sonrası, öncesiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı (alendronat grubunda  $p < 0.001$ , raloksifen grubunda  $p < 0.05$ ). Gruplar arası karşılaştırmada ise, bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Femur KMY sonuçları ise tedavi sonrasında grupların kendi içinde ve birbiriyle karşılaştırılmasında bir farklılık saptanmadı. (*Osteoporoz Dünyasından 2005; 4: 145-147*)

**Anahtar kelimeler:** Osteoporoz, raloksifen, alendronat

### Summary

This study was performed to compare and to research the effects of raloxifene and alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis women. Thirty two women with postmenopausal osteoporosis (raloxifene group: 16 patients, alendronate group: 16 patients) were enrolled in this study. Bone mineral density (BMD) was measured at the proximal femur and lumbar spine by using dual-photon absorptiometry. Patients were divided into two groups randomly. BMD was measured twice as before and one year later from the treatment. Significant improvement was found at the end of the treatment in groups itself by lumbar spine BMD (alendronate group:  $p < 0.001$ , raloxifene group:  $p < 0.05$ ). There was no significant difference in itself of these groups and between two groups by femur BMD ( $p > 0.05$ ). (*Osteoporoz Dünyasından 2005; 4: 145-147*)

**Key words:** Osteoporosis, raloxifene, alendronate

### Giriş

Osteoporoz, yaşlılarda ve özellikle de postmenopozal dönemdeki kadınlarda en sık görülen kemik hastalığıdır. Menopoz dönemindeki kadınların yaşamlarının geri kalan kısmında kırık oluşma riski %30-40'tır. Osteoporozlu hastalarda tedavinin esas amacı vertebral ve periferik fraktürlerden hastaları korumaktır. Osteoporozda kullanılan bifosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM) gibi ilaçların bir kısmı osteoklastları inhibe ederek etki gösterir. Bu ilaçlar kemiğin mikromimari yapısını korurken, kemik rezorpsiyonunu azaltırlar. Ayrıca tra-

beküler genişliği artırmadan, sekonder mineralizasyonu artırarak kemik dansitesini artırır (1-7).

Osteoporoz tedavisinde, kemik rezorpsiyonunu engelleyen ilaçlar ve kemik formasyonunu artıran ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, tek ya da kombine kullanılabilir. Fakat günümüzde tamamen güvenilir olan, etkili ve genel olarak kabul edilmiş bir tedavi henüz tanımlanmamıştır (8-9).

Bu çalışmanın amacı, postmenopozal kadınlarda osteoporoz için kullanılan raloksifen ve alendronat tedavisinin etkinliğini araştırmak ve iki tedavinin etkinliğini karşılaştırmaktır.

(\*) Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

## Materyal Metod

Bu çalışma Mart 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Osteoporoz İzlem Polikliniğine başvuran hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmaya 32 postmenopozal kadın hasta dahil edildi.

Bir doktor tarafından hastaya osteoporoz için risk faktörlerini içeren sorgulama formu dolduruldu. Bu formda hastaların yaş, boy, kilo, sigara içip-içmediği, alkol alıp almadığı, yaklaşık günlük kalsiyum alım miktarları, ilaç kullanım öyküsü (steroid, diüretik, antikonvülsan, anti-asit, heparin, tiroksin), fraktür öyküsü, egzersiz alışkanlığı, immobilizasyon öyküsü, başka bir hastalığı olup olmadığı (hipertroidi, hiperparatroidizm, vs.) ve ailesinde osteoporoz öyküsü olup olmadığı sorgulandı.

Risk faktörü taşıyan hastalara osteoporozun kesin tanısı için lomber(L1-4) ve sol femurun proksimalinden KMY (DEXA-Hologic Inc.) ölçümü yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 32 hasta, rastgele olarak 2 gruba ayrıldı. Raloksifen ve alendronatla tedavi edilen hastalar 16'şar kadından oluşmaktaydı. Bir gruba raloksifen 60mgr/gün, diğer gruba alendronat-sodyum 70 mgr/hafta ve her iki gruba iyonize kalsiyum 600 mgr/gün olarak verildi. Hastalara KMY, tedavi öncesi ve 1 yıllık tedavi sonrası olmak üzere 2 kez yaptırıldı.

Sonuçlar, ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Grup içi tedavi sonuçlarını değerlendirmek için eşleştirilmiş t testi, gruplar arası karşılaştırma için ise bağımsız gruplar t testi kullanıldı.

## Bulgular

Hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, yaklaşık günlük kalsiyum tüketimi ve menopoz yaşı açısından gruplar arasında bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

Lomber KMY açısından: Gruplar kendi içinde tedavi sonrası, öncesiyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı (alendronat grubunda:  $p<0.001$ , raloksifen grubunda:  $p<0.05$ ). Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada ise bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Femur KMY açısından: Alendronat ve raloksifen grubunda tedavi sonrası, öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir iyileşme saptanmadı ( $p>0.05$ ). Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada ise yine bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 1:** Grupların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), günlük kalsiyum alımı (Ca) ve menopoz süresi ortalaması, standart sapma (SS) değerleri ve grupların birbiriyle karşılaştırılması.

	Alendronat Ort±SS	Raloksifen Ort±SS	p
Yaş	55.00±9.03	57.00±7,11	>0.05
Boy	157.87±6.43	159.25±5.09	>0.05
Kilo	66.40±11.58	68.50±8.10	>0.05
VKİ	26.57±3.77	27.03±3.49	>0.05
Ca	443.75±212.82	406.25±180.63	>0.05
Menopoz süresi	12.36±6.43	11.19±8.71	>0.05

## Tartışma

Menopoz dönemi ile birlikte kadınlarda dolaşımdaki östrojen düzeyinin azalması sonucu kemik kaybı hızlanmaktadır. Hormon yerine koyma tedavisi (HRT) postmenopozal kemik kaybını önlemekte ancak kırıkların azaltılması için uzun dönem kullanımı gerekmektedir (10). Ancak uterin kanama, memelerde gerginlik ve göğüs kanseri oluşma riski uzun dönem kullanılmasına bağlı olarak oluşabilir. Bu nedenle, HRT'nin bu kısıtlamaları postmenopozal osteoporoz tedavisinde SERM'lere klinik ilgiyi artırmıştır. SERM'ler östrojen reseptörlerine östrodiol benzer afinite ile bağlanan non-hormonal ajanlardır. Ancak östrojenden farklı olarak perimenopozal semptomların tedavisinde etkisizdir, hatta sıcak basmalarını artırabilirler (11). Raloksifen, bir SERM'dir. Raloksifen, 60 mgr/gün olarak osteoporozun tedavisinde ve önlenmesinde çalışmıştır. "Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation" (MORE) çalışmasında osteoporozlu 7705 postmenopozal kadında raloksifenin etkileri değerlendirilmiştir ve tedavinin birinci yılında yeni vertebral relatif kırık riskinin %68 azaldığı saptanmıştır (12). Ettinger ve ark.larının raloksifenle yaptığı çalışmada plasebo ile kıyaslamada 4 yıl sonunda kalça ve lomber bölge KMY'sinde sırayla %2.1 ve %2.6'lık bir artış saptanmıştır. Raloksifenle tedavi edilmiş kadınlardan kemik biopsisi sonuçları normal kemik kalitesi ve mineralizasyonunu ortaya çıkarmıştır (11).

Postmenopozal osteoporozun tedavisinde alendronatla günde 10 mg, haftada 70 mgr, günde 5 mgr ve haftada 35 mgr dozları çalışılmıştır. Sonuçta doza bağımlı olarak KMY'de artış sağladığı gözlenmiştir (13-15). Günde 10 mg alendronat tedavisi ile 2 yıl sonra lomber omurgada %8.6, femur boynunda %6.5'lük bir artış sağladığı gösterilmiştir. Ön kolda kemik kaybını azalttığı ancak önlemediği gösterilmiştir. Alendronatın haftalık 70 mg dozu ve günlük 10 mg dozu arasında yapılan çalışmada ise etkilerin aynı olduğu görülmüştür (16). 2027 vertebral fraktürlü kadınların dahil edildiği prospektif bir çalışmada alendronatla 3 yıllık tedavi sonunda lomber omurgada, kalçada ve el bileğinde kırık insidansının yaklaşık %50 oranında azaldığı raporlanmıştır (17). Cummings ve arka-

**Tablo 2:** Lomber bölgede grup içinde ve gruplar arası tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması.

Lomber 1-4 T skoru	Tedavi öncesi Ort±SS	Tedavi sonrası Ort±SS	p
Alendronat	-2.79±1.26	-2.37±1.20	0.001
Raloksifen	-2.86±0.78	-2.70±0.80	<0.05
p	>0.05	>0.05	

**Tablo 3:** Femurda grup içinde ve gruplar arası tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması.

Lomber 1-4 T skoru	Tedavi öncesi Ort±SS	Tedavi sonrası Ort±SS	p
Alendronat	-1.88±0.75	-1.72±0.67	>0.05
Raloksifen	-1.67±0.66	-1.47±0.80	>0.05
p	>0.05	>0.05	

daşlarının vertebra fraktürü olmayan düşük KMY'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, alendronatla 4 yıllık tedavi sonunda vertebra fraktür insidansının %44 oranında azaldığı bildirilmiştir (18). Vertebral fraktürlerinde klinik gözlemlerde tedavinin ilk yılı sonunda bir azalma saptanmıştır, bir meta-analizde kalça fraktüründen korunma tedaviden 18 ay sonra sağlandığı bildirilmiştir (19).

Burada sunulan çalışmada, alendronat ve raloksifenle 1 yıllık tedavi sonunda postmenopozal kadınların lomber vertebraasında alendronatla tedavi edilen grupta daha belirgin olmak üzere her iki grupta da belirgin artış olmuştur. Her iki tedavi ile femur KMY'sinde 1. yılın sonunda bir iyileşme sağlanmıştır. Ancak bu iyileşme, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Hasta sayısının yeterli olması nedeniyle bu sonuç çıkmış olabilir. Sonuç olarak; alendronat ve raloksifen, postmenopozal osteoporoz tedavisinde etkindir ve burada yapılan çalışmanın sonuçları literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

## Kaynaklar

1. Kanis JA, Delmas P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int*. 1997; 7(4):390-406.
2. Lindsay R, Cosman F. The pharmacology of estrogens in osteoporosis. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, (edr.) *Principles of bone biology*. San Diego: Academic Press, 1996: 1063-8.
3. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, (edr.) *Principles of bone biology*. San Diego: Academic Press, 1996: 1037-52.
4. Azria M, Avioli L. Calcitonin. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, edr. *Principles of bone biology*. San Diego Academic Press, 1996: 1083-98.
5. Fogelman I, Ribot C, et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebocontrolled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1895-900.
6. Rosen CJ, Chesnut CH III, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:1904-10.
7. Nelson ME, Fiatarone MA, et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1994; 272: 1909-1914.
8. Harris ST, Gerta BJ, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endoc Met*. 1993; 76: 1339-1406.
9. Raisz LG. The osteoporosis revolution. *Ann Int Med*. 1997; 126: 458-462.
10. Fontana A, Delmas PD. Selective estrogen receptors modulators in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(1):219-32. Review.
11. Ettlinger B, Black Dm, et al. 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, 637-645.
12. Barrett Connor E, Grady D, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287, 847-857.
13. Chesnut III CH, McClung MR, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med*. 1995;99:144-52.
14. Liberman UA, Weiss SR, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
15. McClung M, Clemmesen B, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:253-61.
16. Schnitzer T, Bone HG, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000; 12:1-12.
17. Black DM, Cummings SR, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996; 348(9041):1535-41.
18. Cummings SR, Black DM, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*.1998; 280:2077-82.
19. Black DM, Thompson DE, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:4118-24.