

# Sekonder Osteoporozlu Çocuklarda Alendronat Tedavisinin Etkinliği

## The Efficacy of Alendronate in Children with Secondary Osteoporosis

Halil Sağlam, Erdal Eren,  
Esra Deniz Papatya Çakır,  
Evren Özboyacı\*, Ali Özboyacı\*,  
Taner Özgür\*\*, Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Halil Sağlam  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı  
Görükle, Bursa, Türkiye  
Tel.: +90 224 295 04 24  
Faks: +90 224 442 81 43  
E-posta: drhalil@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 09.06.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.11.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

### ÖZET

**Giriş:** Daha çok erişkinlerin hastalığı olarak bilinen osteoporoz çocuklarda kronik hastalıklara bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavide bifosfonatlar güvenli olarak kullanılmakta olup yararları kanıtlanmıştır. Alendronat oral kullanım avantajı nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Burada kliniğimizde izlenen sekonder osteoporozlu hastalarda alendronatın etkinliği değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Sekonder osteoporozlu toplam 46 hasta [28 erkek (%60,9), 18 kız (%39,1)] çalışmaya dahil edildi. Alendronat oral olarak günlük doz <30 kg için 5 mg, >30 kg için 10 mg verildi. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) DEXA ile değerlendirildi. Bazal DEXA çekiminden sonra, tedavinin etkinliği açısından 6. ay, 12. ay ve 24. ay tekrar DEXA çekimi yapıldı.

**Bulgular:** Ortalama boy, kilo ve vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru (SDS) sırasıyla -2,43, -2,82 ve -1,72 idi. Serum Ca, P ve ALP değerleri normaldi. Tedavinin başındaki ortalama KMY SDS -4,03±0,96 iken 6. ay, 12. ay ve 24. ayda DEXA Z skorları sırasıyla -3,51±1,02, -2,82±1,09 ve -2,43±0,93 idi. KMY Z-skorlarında 6'ıncı, 12'inci ve 24'üncü aylarda bazale göre elde edilen artışlar istatistiksel olarak anlamlı idi.

**Sonuç:** Oral bifosfonat tedavisinin kullanımı parenteral tedaviye göre daha konforlu ve daha ucuzdur. Sonuçlarımız; oral alendronat tedavisinin erişkinlerde olduğu gibi çocuklardaki sekonder osteoporoz tedavisinde de güvenle kullanılabileceğini, KMY'de belirgin düzelleme sağladığını, hastalar tarafından iyi tolere edilebilen bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Çocuklarda da birçok çalışma olmasına rağmen osteoporozun çocuklardaki tedavisinde ilacın yaş, doz ve süresi konusunda uzlaşma yoktur. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 86-9*)

**Anahtar kelimeler:** Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu, bifosfonat, alendronat

### SUMMARY

**Introduction:** Osteoporosis which is primarily known as an adult disease may be encountered secondarily due to chronic diseases in children. Biphosphonates can be safely used in treatment with proven benefits. Alendronate is often preferred because of its advantage of oral use. Here, the efficiency and safety of alendronate in children with secondary osteoporosis were evaluated.

**Materials and Method:** A total of 46 children (28 boys; 60.9% and 18 girls; 39.1%) with secondary osteoporosis were included. Alendronate was given orally at a dose of 5 mg once daily for children less than 30 kg and 10 mg once daily for those weighing 30 kg or more. Bone mineral density (BMD) was evaluated with DEXA taken at baseline, at 6<sup>th</sup> month, at 12<sup>th</sup> month and at 24<sup>th</sup> month.

**Results:** Mean standard deviation scores (SDS) of height, weight and body mass index were -2.43, -2.82 and -1.72, respectively. Serum Ca, P and ALP levels were all normal. Mean BMD SDS at baseline, 6<sup>th</sup> month, 12<sup>th</sup> month and 24<sup>th</sup> month were -4.03±0.96 -3.51±1.02, -2.82±1.09 and -2.43±0.93, respectively. Improvements in BMD z-scores at 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> months compared to baseline were all statistically significant.

**Conclusion:** Our results showed that oral alendronate treatment which is more comfortable and cheaper than parenteral ones results in significant improvements in BMD, can be safely used and easily tolerated in children with secondary osteoporosis, as in adults. Though a plenty of studies were performed in children, there is still no consensus on the preferred and safe dose of the drug and the duration of treatment, as well as from the beginning of what age can the drug be introduced to the children requiring osteoporosis treatment. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 86-9*)

**Key words:** Osteoporosis, bone mineral density, biphosphonate, alendronate

## Giriş

Osteoporoz kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma olarak tanımlanmaktadır. KMY'deki azalma kemik deformiteleri ve kırık riskine neden olmakta, olguların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Osteoporoz birçok kronik hastalığın komplikasyonu olup son zamanlarda çocuklarda da artan oranlarda bildirilmiştir (1-3). Çocuklardaki kronik hastalıklarda modern tıp yaklaşımıyla beklenen yaşam süresi artarken, sekonder osteoporoz sorun olabilmektedir. Osteoporozun bu yaş grubunda önlenmesi, zirve kemik kitlesinin sağlanabilmesi ve kemik kırılabilirliğinin önlenmesi bakımından önemlidir.

Daha çok hematolojik ve nörolojik hastalıkların sonucu olarak ortaya çıkan sekonder osteoporozun tedavisinde bifosfonatlar tercih edilmektedir (4-7). Kemik rezorbsiyonunu baskılayan bifosfonatlar yetişkinlerin osteoporoz tedavisinde uzun yıllardır güvenle kullanılmaktadır. Bifosfonatlardan pamidronat sekonder osteoporozun tedavisinde de kullanılmasına karşın daha çok osteogenezis imperfektada (OI) tercih edilmektedir. Dezavantajı parenteral yolla kullanımıdır. Alendronat ise oral yolla kullanım avantajı olması nedeniyle tercih edilmektedir (8,9).

Çocuklarda bifosfonatların kullanımı konusunda çalışmalar sınırlıdır. Tedavinin süresi, dozu, etkinliği hakkında fikir birliği sağlanmamıştır. Bu amaçla; kliniğimizde izlenen sekonder osteoporozlu olgularda oral alendronat tedavisinin etkinliği retrospektif olarak incelenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada kliniğimizde 2003-2008 yılları arasında izlenen ve alendronat tedavisi verilen çeşitli hastalık gruplarındaki osteoporozlu olgular sunuldu. Osteogenezis imperfekta ve juvenil osteoporozlu olgular çalışmaya alınmadı. Sekonder osteoporozlu toplam 46 hasta (28 erkek, 18 kız) çalışmaya dahil edildi.

Alendronat sodyum tablet oral olarak günlük doz <30 kg için 5 mg, >30 kg için 10 mg olarak ayarlandı. Hastaların ilacı bol suyla kullanması ve aldıktan sonra özofajit riski açısından en az bir saat dik pozisyonda kalmaları vurgulandı.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde lomber bölge (L2-L4) "dual-energy-X ray absorpsiyometri"

(DEXA) kullanıldı. DEXA için Hologic QDR Delphi W S/N 70232 (Hologic Europe, Horizon Park, Zaventem, Belgium®) bilgisayarlı dansitometri cihazı kullanıldı. Çalışmada hastaların yaş grubuna göre standardize edilmiş osteoporoz riskini belirten standart deviasyon skoru (SDS) veya Z skoru kullanıldı. Çocukluk yaş grubunda Z skoru  $\leq -2$  SD ise osteoporoz,  $-2$  SDS ile  $-1$  SDS arası ise osteopeni ve  $> -1$  SDS ise normal olarak kabul edildi (4,10). KMY'nin yaşa göre normal değerleri Türk çocuklarının normal değerlerine göre değerlendirildi.

Bazal DEXA çekiminden sonra, tedavinin etkinliği açısından 6. ay, 12. ay ve 24. ay tekrar DEXA çekimi yapıldı.

Serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), ve alkalin fosfataz (ALP) değerleri çalışıldı. Ca, P ve ALP kalorimetrik yöntemle (Abbott Laboratories®) Arcitect c8000 otoanalizörlerle çalışıldı.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden onay alındı.

Çalışmanın analizleri için SPSS 16.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzdeyle, sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerleri ile birlikte verildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için bağımlı iki grup karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. İki gruptan fazla bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı, alt grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi,  $\alpha=0,05$  ( $p<0,05$ ) olarak alındı.

## Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen toplam 46 hastanın %60,9'u erkek (n:28), %39,1'i kız (n:18) ve ortalama yaş  $11,01 \pm 4,11$  yıl (1,14-17,75) idi. Olguların %37'sinde nörolojik hastalık, %26'sında baş dokusu hastalığı (kortikosteroid veya metotreksat kullanımı var), %24'ünde hematolojik hastalık, %9'unda gastrointestinal hastalık, %4'ünde immünolojik hastalık vardı. Nörolojik hastalığı olan 17 olgunun 10'unda bir veya daha fazla antiepileptik kullanım öyküsü vardı. Hiçbir hastada kırık öyküsü yoktu, takip sırasında da kırık gözlenmedi. Olguların %9'unda bel ağrısı, %9'unda yaygın kemik ağrısı, %6'sında alt ekstremitelerde ağrı varken %76'sında ağrı yoktu. Ortalama boy, kilo ve vücut kitle indeks SD skoru sırayla -2,43, -2,82 ve -1,72 idi (Tablo 1). Serum Ca, P, ALP değerleri normaldi.

Tedavinin başındaki ortalama KMY Z skoru  $-4,03 \pm 0,96$  iken 6. ay, 12. ay ve 24. ayda DEXA Z skorları sırayla  $-3,51 \pm 1,02$ ,  $-2,82 \pm 1,09$  ve  $-2,43 \pm 0,93$  idi (Tablo 2). DEXA Z skorundaki artışlar istatistiksel olarak anlamlı idi (Şekil 1).

Hastalık tanılarına göre 3 gruba ayrılarak bazal KMY değerlendirildiğinde; nörolojik hastalıkta  $-4,1$ , baş dokusu hastalığında  $-3,65$ , diğer grupta  $-3,7$  saptandı. Nörolojik hastalığa sahip olguların bazal KMY değeri her iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (Şekil 2).

Tablo 1. Sekonder osteoporozlu olguların genel özellikleri	
Tanı yaşı (yıl)	
ortalama $\pm$ SS	11,01 $\pm$ 4,11
aralık	1,14-17,75
Erkek/Kız	28/18 (46)
Ağırlık SDS (z-skoru)	-2,82 $\pm$ 2,38
Boy SDS (z-skoru)	-2,43 $\pm$ 1,79
VKI SDS (z-skoru)	-1,72 $\pm$ 2,32
Primer hastalık	Nörolojik hastalıklar (n:17) Bağ doku hastalıkları (steroid ve metotreksat kullanımı ile birliktelik gösteren) (n:12) Hematolojik hastalıklar (n:11) Gastrointestinal sistem hastalıkları (n:4) İmmünolojik hastalıklar (n:2)
SS: Standart sapma	
SDS: Standart deviasyon skoru (z-skoru)	
VKI: Vücut kitle indeksi	

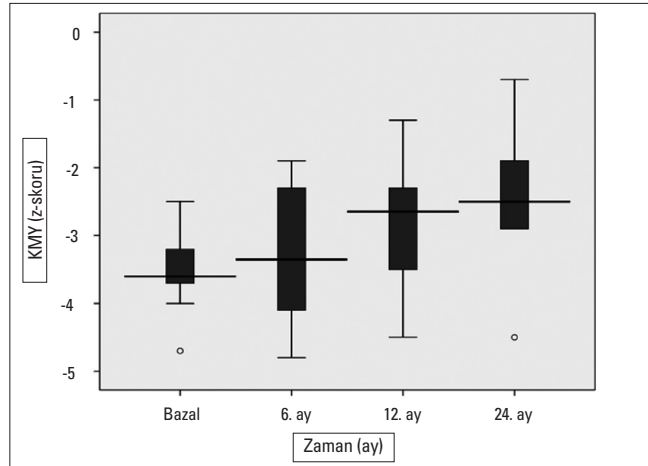
Tablo 2. Olguların ortalama başlangıç laboratuvar değerleri ve alendronat tedavisiyle KMY’de elde edilen değişim	
Ca (mg/dl)	9,14 $\pm$ 0,97
Mean P (mg/dl)	4,79 $\pm$ 0,74
ALP (U/L)	221 $\pm$ 113
KMY (DEXA z skoru)	
Bazal	-4,03 $\pm$ 0,96 *
6. ay	-3,51 $\pm$ 1,02 †
12. ay	-2,82 $\pm$ 1,09
24. ay	-2,43 $\pm$ 0,93
Değerler ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiştir. (Ort $\pm$ standart sapma) Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, ALP: Alkalen fosfat KMY: Kemik mineral yoğunluğu DEXA: Dual-energy-X ray absorpsiyometri * Bazal DEXA ile 6. Ve 12. ay arasındaki DEXA farkı p<0,05 † 6. Ay DEXA ile 12. V2 24. arasındaki DEXA farkı p<0,05 (Wilcoxon testine göre)	

Hastaların ilaç uyumu iyi olup hiçbir hastada ciddi yan etki gözlenmedi.

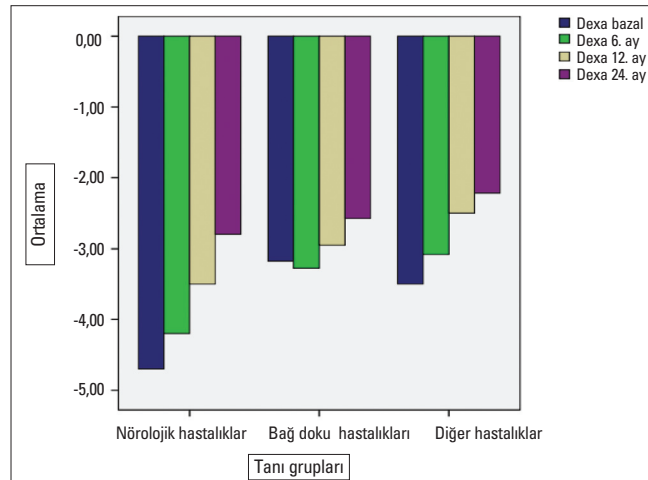
## Tartışma

KMY’de azalma olarak tanımlanan osteoporoz primer (kemiğin kendi dokusuyla ilgili hastalıkları sonrasında gelişen) ve sekonder (kemik dışı nedenlerle gelişen) olmak üzere ikiye ayrılır. Çocuklarda sekonder osteoporozu yol açan nedenlerin başında kortikosteroid kullanımı ve immobilizasyon gelmektedir (1,2,7). KMY ölçümünde günümüzde DEXA kullanılmaktadır. Çocuklarda DEXA sonuçlarının yorumlanmasında T skorundan ziyade Z skoru kullanılmaktadır. Z skorunda -2 SDS’nin altındaki değerler osteoporoz olarak ifade edilmektedir.

Alendronat bifosfonatlardan olup osteoporozun oral tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Bifosfonatlarla yapılan birçok çalışma olmasına rağmen çocuklardaki osteoporozun tedavisinde bu ilacın hangi yaşta, hangi dozda ve süreyle kullanılacağı tam olarak bilinmemektedir.



Şekil 1. Ortalama lomber KMY z-skoru (bazal, 6. ay, 12. ay ve 24. ay)



Şekil 2. Olguların tanı grubuna göre kemik mineral yoğunluk değişimi

Ünal ve ark. alendronat tedavisinin etkinliğini araştırmış, sonuç olarak; tedaviden bir yıl sonra %28,6 olguda osteoporozun tamamen düzeldiğini, %33,3 olgunun ise osteopeni seviyesine çıktığını göstermişlerdir. İlaça bağlı yan etki saptanmamıştır (11).

Aynı yazar grubu başka bir çalışmada günde 5 mg alendronatın OI'lı hastalarda da etkili olduğunu, yeni kırık oluşumunu engelleyip KMY'nu düzelttiğini ifade etmişlerdir (12). Tip 1 kollajenin üretiminin doğuştan kusurlu olduğu OI olgularında daha güçlü etki gösteren pamidronat kullanılmakla beraber alendronatın da oldukça etkili olduğunu belirten birçok yayın vardır (9,12). Oral alendronat ve pamidronatın kıyaslandığı bir çalışmada her iki bifosfonatın birbirine üstünlüğü saptanmamıştır (13).

Lösemi ve diğer kanser tedavilerinin seyri sırasında da osteopeni gelişebilmektedir. Bir çalışmada osteopeni gelişen 10 kanserli olgu değerlendirilmiş, 6 aylık alendronat tedavisi sonrasında yaşam kalitesi ve KMY'nda düzelmeye saptanmıştır (5). Yürüyemeyen birçok hastada immobilizasyona bağlı kemik yoğunluğunda azalma görülmekte, bu hastaların bir kısmında patolojik kırıklar gelişebilmektedir. Sholas ve ark. (7) spina bifida ve kalıcı beyin hasarına bağlı gelişen osteoporozlu 10 olguya alendronat tedavisi vermiş; tedavi öncesinde 17 kırık öyküsü varken tedavi sonrasında sadece 1 kırık gelişmiştir. Bir başka çalışmada 32 anoreksiya nervozalı hastada alendronat tedavisinin etkinliği değerlendirilmiş, alendronat sonrasında lomber KMY'nda artış görülmüştür. Bu çalışmada olgulara ayrıca 1200 mg Ca ve 400 IU D vitamini verilmiştir (8).

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, hastalarda gastrointestinal hastalıklara yatkınlık (gastroözofajiyal reflü ve özofajit) olmasına rağmen alendronat tedavisine karşı toleransın yüksek olduğu bildirilmiştir. Ward ve arkadaşlarınınca (3) sunulan bir Cochrane çalışmasında en çok yan etkilerin akut faz reaktanlarında yükselme, gastrointestinal etkiler ve kemik/eklem ağrıları olduğu görülmüştür. Kısa dönem bifosfonat kullanımının (<3 yıl) daha iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda da olguların hiçbirinde ciddi yan etki gözlenmemiştir.

## Sonuç

Oral bifosfonat tedavisinin kullanımı parenteral tedaviye göre daha konforlu, daha ucuzdur. Alendronat bifosfonat grubundan osteoklast aktivitesini azaltan ilaçlardan biri olup, oral alınma kolaylığı ile osteoporoz tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Bu konuda erişkinlerde deneyim oldukça fazladır. Çocuklarda da birçok çalışma olmasına rağmen osteoporozun çocuklardaki tedavisinde ilacın yaş, doz ve süresi konusunda uzlaşşı yoktur.

Sonuçlarımız; oral alendronat tedavisinin erişkinlerde olduğu gibi çocuklardaki sekonder osteoporoz tedavisinde de güvenle kullanılabileceğini, KMY'de belirgin düzelmeye sağladığını, hastalar tarafından iyi tolere edilebilen bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.

Bununla beraber tedavinin ne kadar, hangi dozda kullanılacağı, uzun dönem yararları ve yan etkileri halen tartışılan konuların başında gelmektedir.

Halen osteoporoz tanısı KMY sonucuna göre konmaktadır. Kırık riski gibi kemik sağlığını gösteren daha farklı ölçütlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu ölçütler yol gösterici olabilir ve yeni tedavi yöntemleri bifosfonatlarla kıyaslanıp farklı yaklaşımlar geliştirilebilir.

## Kaynaklar

1. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:400-9.
2. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007;119:150-62.
3. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17:CD005324.
4. Lethaby C, Wiernikowski J, Sala A, Naronha M, Webber C, Barr RD. Bisphosphonate therapy for reduced bone mineral density during treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence: a report of preliminary experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:613-6.
5. Wiernikowski JT, Barr RD, Webber C, Guo CY, Wright M, Atkinson SA. Alendronate for steroid-induced osteopenia in children with acute lymphoblastic leukaemia or non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *J Oncol Pharm Pract* 2005; 11:51-6.
6. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 474-8.
7. Sholas MG, Tann B, Gaebler-Spira D. Oral bisphosphonates to treat disuse osteopenia in children with disabilities: a case series. *J Pediatr Orthop* 2005;25:326-31.
8. Speiser PW, Clarson CL, Eugster EA, Kemp SF, Radovick S, Rogol AD et al. Bisphosphonate treatment of pediatric bone disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;3:87-96.
9. Madenci E, Yılmaz K, Yılmaz M, Coskun Y. Alendronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Clin Rheumatol* 2006; 12:53-6.
10. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:833-59.
11. Unal E, Abaci A, Bober E, Büyükgebiz A. Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:523-8.
12. Unal E, Abaci A, Bober E, Büyükgebiz A. Oral alendronate in osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr* 2005;42:1158-60.
13. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21:132-40.
14. Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS, Carey D, Meyer W, Schebendach J, et al. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3179-85.
15. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:813-8.