

Evaluation of the role of alendronate in prevention of steroid-induced osteopenia in ALL and NHL in children

Eghbali A¹, Akhondzadeh A^{2*}, Rafiee M³, Dorre F¹

1. Department of Pediatrics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2. Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3. Department of Statistics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received:26.Feb.2013, Accepted: 29.may.2013

Abstract

Background: Osteopenia is a common and sometimes disabling consequence of the treatment of common neoplastic diseases, such as acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma in children. The aim of the present study was to evaluate the preventing effects of alendronate on steroid-induced osteopenia in children with ALL and non- Hodgkin's lymphoma (NHL).

Materials and Methods: In this clinical trial, 30 children with ALL and NHL were purposefully selected. All patients received the same induction chemotherapy protocol. Then they were randomly divided into two matched groups. All of them received equivalent supplement of 400 IU/d vitamin D and 30-40mg/kg/d calcium. The patients of the case group received 35mg/week alendronate for 6 months as well. Lumbar spine and whole body bone densitometry were performed before and after intervention and Z score was calculated for all patients.

Results: The mean age of the studied population was 6.11(\pm 3.36) years and 15 of the children (50%) were male. There was no statistically significant difference in lumbar spine and whole body bone densitometry and Z score before and after intervention between the two groups ($P>0.05$). The improvement of bone densitometry and Z score were seen in both groups after intervention which was more in the case group but it was not statistically significant ($P>0.05$).

Conclusion: Administration of 35 mg/week alendronate for 6 months does not cause significant improvements in bone densitometry variables in children with ALL and NHL.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, alendronate, bisphosphonate, non-Hodgkin's lymphoma, osteoporosis

*Corresponding author:

Address: Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

E-mail:Aziz_eghbali@yahoo.com.

بررسی اثر آلدرونیت در پیشگیری از استئوپنی ناشی از درمان با کورتیکواستروئید در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و لنفوم غیر هوچکین

عزیز اقبالی¹، افسانه آخوندزاده^{2*}، محمد رفیعی³، فاطمه دره¹

1- استادیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

2- رزیدنت اطفال، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

3- استادیار، گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت: 91/12/07 تاریخ پذیرش: 92/03/08

چکیده

زمینه و هدف: استئوپنی عارضه شایع و ناتوان کننده درمان بیماری‌های نئوپلاستیکی چون لوسمی لنفوبلاستیک حاد و لنفوم اطفال می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی میزان تاثیر آلدرونیت در پیشگیری از استئوپنی کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و لنفوم غیر هوچکین می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی 30 کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و لنفوم غیر هوچکین به صورت هدفمند انتخاب شدند. پروتکل شیمی درمانی همه بیماران در دوره ایندکشن یکسان بود. سپس بیماران به صورت تصادفی به دو گروه همسان مورد و شاهد تقسیم شدند. همه بیماران 400 واحد در روز ویتامین D و 30-40 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز کلسیم دریافت کرده و بیماران گروه مورد علاوه بر آن هر هفته یک کپسول آلدرونیت (35 میلی گرم در هفته برای 6 ماه) دریافت نمودند. تراکم استخوان مهره‌های کمری (L1-4) و کل بدن قبل و بعد از مداخله همه بیماران بررسی شد.

یافته‌ها: میانگین تراکم استخوان مهره‌های کمری و کل بدن و اسکور Z آنها در ابتدا و انتهای مطالعه بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت ($p>0/05$). انجام مداخله سبب بهبود متغیرهای تراکم استخوان در هر دو گروه گردید. که در گروه مورد بیشتر بود ولی این میزان از نظر آماری معنی دار نبود ($p>0/05$).

نتیجه گیری: تجویز هفتگی 35 میلی گرم آلدرونیت به مدت 6 ماه تغییر معنی داری در معیارهای تراکم استخوان کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و لنفوم غیر هوچکین ایجاد نمی‌نماید.

واژگان کلیدی: لوسمی لنفوبلاستیک حاد، آلدرونیت، بیس فسفونات‌ها، لنفوم غیر هوچکین، استئوپروز.

* نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک - گروه اطفال

مقدمه

بیماری‌های نئوپلاستیک دومین علت مرگ و میر اطفال در اکثر کشورهای دنیا می‌باشد که در این میان لوسمی و لنفوم با شیوع و بروز قابل توجه در تمام دنیا و ایران باعث تلفات قابل توجه و هزینه‌های سنگینی برای خانواده و نظام سلامت می‌گردد. لوسمی‌های لنفونیدی از جمله بدخیمی‌های دوران کودکی می‌باشند که بروز آن طی دو دهه اخیر تقریباً 1 درصد در سال افزایش یافته و بنا به شرایط محیطی، ژنتیک و مسائل عفونی در نقاط مختلف متفاوت می‌باشد. بیماران مبتلا با پیوند مغز استخوان یا انواع روش‌های شیمی درمانی تحت درمان قرار می‌گیرند. گذشته از خود بیماری و مشکلات ناشی از آن عوارض ناشی از درمان نیز نیاز به توجه و درمان مجدد دارد. یکی از روش‌های درمانی، استفاده از دوز بالای کورتیکواستروئیدهاست (3-1).

یکی از عوارض درمان با انواع روش‌های شیمی درمانی و استفاده از کورتیکواستروئیدها، استئونکروز و استئوپنی است. این عارضه در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (Acute lymphoblastic leukemia-ALL) و لنفوم غیر هوچکین (Non-Hodgkin's Lymphoma-NHL) بیش از بقیه رخ می‌دهد به گونه‌ای که تقریباً یک سوم مبتلایان تحت درمان را درگیر می‌کند. کودکان با سن کمتر از 10 سال و بیمارانی که با دوزهای بالای کورتیکواستروئیدها مواجهه می‌یابند بیشتر در خطر بروز این عارضه هستند (4، 5).

در برخی مطالعات نشان داده شده که استفاده از دگزامتازون سبب کاهش عود در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی شده ولی از طرفی سبب افزایش بروز استئوپنی در این بیماران می‌شود. در بیماران مبتلا به سرطان، استئوپروز اهمیت کمی دارد ولی در بیمارانی که تحت درمان قرار دارند، این وضعیت سبب ناخوشی مزمن و مرگ و میر می‌گردد. عوارض ناشی از استئوپنی، دوطرفه و چند مفصلی بوده و استخوان‌های تحمل‌کننده وزن را بیشتر درگیر می‌کند؛ برای مثال شکستگی‌های هیپ ناشی از

استئوپنی باعث بی‌حرکی طولانی مدت شده و شرایط زندگی بیمار را دچار محدودیت می‌کند (6).

با توجه به آنچه آمد پیشگیری، تشخیص و درمان استئوپنی یکی از اجزای مهم درمان و پیگیری بیماران مبتلا به سرطان می‌باشد. تشخیص این بیماری با استفاده از سنجش تراکم استخوان (Bone Densitometry) انجام می‌شود (7). در برخی مطالعات بیس فسفونات‌ها (آندرونیت) جهت پیشگیری و درمان استئوپنی حین درمان با کورتیکواستروئیدها پیشنهاد شده‌اند (8). با توجه به اهمیت این بیماری و عدم وجود بررسی‌های لازم در این زمینه این مطالعه جهت بررسی میزان تاثیر استفاده از آندرونیت در پیشگیری از بروز استئوپنی کودکان مبتلا به لنفوم غیر هوچکین و لوسمی لنفوبلاستیک حاد طراحی و اجرا شده است.

مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی دوسو کور 30 کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و لنفوم غیرهوچکین به صورت هدفمند انتخاب شده و پس از تکمیل دوره اینداکشن شیمی درمانی به صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. برای هر بیمار به ترتیب ورود به مطالعه کدی در نظر گرفته شد، اعداد فرد در گروه مورد و اعداد زوج در گروه شاهد قرار گرفتند.

در ابتدا پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از ولی بیمار (کودک) از همه بیماران پرسش‌نامه‌ای حاوی اطلاعات دموگرافیک و سوابق بیماری و درمان تکمیل شد. پروتکل درمانی همه بیماران در دوره اینداکشن یکسان بوده و از پردنیزولون با دوز 60 میلی‌گرم به ازای هر مترمربع از سطح بدن به همراه سایر داروهای شیمی درمانی استفاده گردید. طول دوره اینداکشن یک ماه بود. سپس بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. همه بیماران 400 واحد در روز ویتامین D و 40-30 میلی‌گرم با ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز کلسیم دریافت کرده و بیماران

اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 16 آنالیز و با استفاده از آمار توصیفی و آزمون تی مستقل وتی زوجی بین دو گروه مقایسه گردید.

این مطالعه در شورای اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد 90- 114- 9 و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران نیز با کد IRCT201202279155N1 ثبت گردیده است.

گروه مورد علاقه بر آن بر اساس وزن بدن (جدول 1) برای 6 ماه کپسول آندرونیست دریافت نمودند.

سابقه درمان با آندرونیست یا سایر درمان‌های موثر در استئوپنی (ویتامین D و سایر بیس فسفونات‌ها)، تغییر پروتکل درمانی، وجود سابقه پیوند مغز استخوان یا انجام آن طی دوره مطالعه، عدم رعایت دستورات درمانی و تمایل به خروج از مطالعه معیارهای خروج از مطالعه بود.

تراکم استخوان مهره‌های کمری (L1- 4) و کل بدن قبل و بعد از مداخله همه بیماران بررسی شده و

جدول 1. میزان تجویز دوز آندرونیست بر اساس وزن بدن

وزن بیمار (کیلوگرم)	دوز خوراکی آندرونیست در هفته (میلی‌گرم)
15- 24/9	20
25- 34/9	30
35- 44/9	40
45- 54/9	50
55- 64/9	60
بیش از 65	70

یافته‌ها

Z آن نیز در ابتدای مطالعه به ترتیب $0/161 \pm 0/63$ و $1/25 \pm 1/226$ - گرم بر سانتی‌متر مربع بود.

میانگین تراکم استخوان مهره‌های کمری و کل بدن و اسکور Z آنها در ابتدای مطالعه بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول 2). چهار کودک (13/33 درصد) سن کمتر از 3 سال داشتند که برای ایشان فقط تراکم استخوان محاسبه شد و محاسبه اسکور Z انجام نشد. در این کودکان مقایسه تراکم استخوان قبل و بعد از مداخله صورت گرفت.

میانگین سنی اطفال مورد بررسی $6/11 \pm 3/36$ سال بود. از این میان 15 کودک (50 درصد) پسر و بقیه دختر بودند. گروه‌های مورد مطالعه از نظر جنس و میانگین سنی همسان بودند.

میانگین تراکم استخوان مهره‌های کمری (L1- 4) و اسکور Z آن در افراد مورد بررسی در ابتدای مطالعه به ترتیب $0/154 \pm 0/472$ و $1/19 \pm 1/45$ - گرم بر سانتی‌متر مربع بود. میانگین تراکم استخوان کل بدن و اسکور

جدول 2. میانگین تراکم استخوان (گرم بر سانتی‌متر مربع) و اسکور Z آن در ابتدای مطالعه به تفکیک گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد	گروه کنترل	P	فاصله اطمینان (CI)
تراکم استخوان مهره ای	$0/471 \pm 0/136$	$0/473 \pm 0/173$	0/97	-0/131-0/136
اسکور Z مهره‌های کمری	$-1/458 \pm 0/964$	$-1/446 \pm 1/405$	0/981	-1/027-1/047
تراکم استخوان کل بدن	$0/591 \pm 0/108$	$0/567 \pm 0/191$	0/306	-0/065-0/198
اسکور Z کل بدن	$-1/71 \pm 1/159$	$-0/854 \pm 1/219$	0/103	-0/188-1/907

سانتی‌متر مربع بود. میانگین تراکم استخوان کل بدن و اسکور Z آن نیز در ابتدای مطالعه به ترتیب $0/644 \pm 0/15$

میانگین تراکم استخوان مهره‌های کمری (L1- 4) و اسکور Z آن در افراد مورد بررسی در انتهای مطالعه به ترتیب $0/504 \pm 0/132$ و $1/067 \pm 1/117$ - گرم بر

و $1/275 \pm 1/248$ - گرم بر سانتی متر مربع بود که نسبت به ابتدای مطالعه بیشتر می باشد. چهار متغیر تراکم استخوان مهره های کمری (L1- L4) و کل بدن و اسکور Z آنها در ابتدا و انتهای مطالعه به تفکیک گروه مورد و شاهد بررسی شده و بین این دو گروه مقایسه شد که در جدول 3 آمده است. همان طور که در جدول 3 مشخص است تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد بعد از درمان با آلدرونیت وجود ندارد.

جدول 3. میانگین تراکم استخوان (گرم بر سانتی متر مربع) و اسکور Z آن در انتهای مطالعه به تفکیک گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد	گروه کنترل	p	فاصله اطمینان (CI)
تراکم استخوان مهره ای	0/501 ± 0/104	0/506 ± 0/157	0/923	-0/11-0/12
اسکور Z مهره های کمری	-1/004 ± 1/165	-1/231 ± 0/995	0/60	-1/103-0/651
تراکم استخوان کل بدن	0/609 ± 0/085	0/671 ± 0/185	0/302	-0/06-0/183
اسکور Z کل بدن	-1/554 ± 1/537	-0/966 ± 0/961	0/279	-0/513-1/689

بر اساس معیار اسکور Z مهره های کمری و کل بدن بیماران به سه دسته سالم، مبتلا به استئوپنی و مبتلا به استئوپروز تقسیم شدند که به تفکیک نوع گروه مورد مطالعه در جدول 4 آورده شده است. هیچ تفاوت آماری معنی داری بین گروه ها وجود نداشت

نتایج بررسی های تراکم استخوان قبل و بعد مداخله نیز در کل بیماران و به تفکیک گروه مورد و شاهد نیز مقایسه شد که تفاوت آماری معنی داری در متغیرهای تراکم استخوان ابتدا و انتهای مطالعه در گروه آلدرونیت وجود نداشت، در گروه شاهد نیز تنها متغیر تراکم استخوان مهره های کمری در انتهای مطالعه به صورت معنی داری بیش از میزان آن در ابتدای مطالعه بود.

جدول 4. توزیع فراوانی وضعیت استخوانی بیماران بر اساس معیارهای تراکم استخوان (گرم بر سانتی متر مربع) در گروه مورد و شاهد، قبل و بعد از مطالعه (درصد)

متغیر	قبل از مداخله		بعد از مداخله	
	اسکور Z مهره های کمری	اسکور Z کل بدن	اسکور Z مهره های کمری	اسکور Z کل بدن
سالم	3(23/1)	2(15/4)	6(46/2)	3(23/1)
استئوپنی	5(38/5)	4(30/8)	5(38/5)	3(23/1)
استئوپروز	3(23/1)	4(30/8)	2(15/4)	5(38/5)
سالم	4(26/7)	7(46/7)	5(33/3)	4(26/7)
استئوپنی	6(40/0)	5(33/3)	5(33/3)	8(53/3)
استئوپروز	3(20/0)	1(6/7)	3(20/0)	12(80/0)

در کار آزمایی بالینی حاضر که با هدف بررسی تاثیر آلدرونیت در پیشگیری از استئوپنی در کودکان مبتلا

بحث

مطالعه مذکور آمده که تاثیر آلدرونیست در زنان باردار و اطفال تایید نشده و نیاز به بررسی بیشتر دارد(11).

در یک مطالعه حیوانی که به بررسی تاثیر زمان مصرف آلدرونیست در بروز استئوپروز و استئوآرتریت ناشی از اوواریکتومی پرداخته، نشان داد که شروع سریع آلدرونیست به طور کامل از بروز استئوپروز ساب کندرال و آسیب‌های غضروف ناشی از اوواریکتومی پیشگیری می‌کند. شروع دیر هنگام آلدرونیست نیز از بروز استئوپروز ساب کندرال جلوگیری کرده و به صورت معنی‌داری از آسیب‌های غضروف می‌کاهد ولی حتی پس از 10 هفته صدمات ایجاد شده در غضروف‌ها به طور کامل بهبود نمی‌یابد و زمان شروع داروی آلدرونیست فاکتور مهمی در اثربخشی آن می‌باشد(12). از سوی دیگر در برخی مطالعات عنوان شده است که استفاده طولانی مدت از این داروها در نمونه‌های حیوانی با مکانیسم جلوگیری از بازجذب استخوانی و افزایش مینرالیزاسیون استخوانی مضر می‌باشد(13) از این رو انجام مطالعات گوناگون جهت تعیین دستورالعمل دقیق درمان و بررسی عوارض دارو لازم می‌باشد.

نتیجه گیری

از آنجا که در شهر اراک جمع‌آوری نمونه‌های بیشتر جهت بررسی اثر پیشگیری و درمانی آلدرونیست بر استئوپروز اطفال مبتلا به لنفوم امکان‌پذیر نمی‌باشد، طراحی و اجرای مطالعات مشابه در مراکز بزرگتر و یا به صورت چند مرکزی توصیه می‌شود. هم چنین انجام مطالعه در دوره زمانی طولانی‌تر امکان بررسی میزان تاثیر دارو را فراهم خواهد نمود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب پایان‌نامه دکتری تخصصی اطفال و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شده است. محققان این اثر کمال تشکر خود را از معاونت مذکور اعلام می‌دارند.

به لنفوم غیرهوجکین و لوسمی لنفوبلاستیک حاد انجام شد، تجویز هفتگی 35 میلی‌گرم آلدرونیست به مدت 6 ماه تغییر معنی‌داری در معیارهای تراکم استخوان این کودکان ایجاد نمود و تجویز آلدرونیست تفاوت آماری معنی‌داری با تجویز مکمل‌های کلسیم و ویتامین D به تنهایی نداشت.

در مطالعه کنونی 30 کودک مبتلا به لنفوم غیرهوجکین و لوسمی لنفوبلاستیک حاد مورد بررسی قرار گرفتند که حجم نمونه کوچکی است و از این میان سه کودک کمتر از 4 سال سن داشته و محاسبه اسکور Z برایشان امکان‌پذیر نبود که از محدودیت‌های مطالعه کنونی است.

در یک کارآزمایی بالینی که در سال 2005 منتشر شده است 9 پسر مبتلا به استئوپنی ناشی از درمان لنفوم غیرهوجکین هفته‌ای یک قرص آلدرونیست و مکمل کلسیم دریافت نموده و مورد بررسی تراکم استخوان قرار گرفتند. در مطالعه مذکور اسکور Z مهره‌های کمری و کل بدن به ترتیب 51 و 49 درصد بهبود یافته بود(9). در مطالعه کنونی نیز هردو گروه بهبود متغیرهای تراکم استخوان را تجربه نمودند.

در مطالعه جاکوب و همکاران که به بررسی 201 بیمار تحت درمان با کورتیکواستروئیدها به علت انواع بیماری‌های روماتولوژی در دو گروه دریافت‌کننده آلدرونیست و آلفاکلسیدول پرداخته اند، پس از 18 ماه مداخله تراکم استخوان در گروه آلدرونیست به صورت معنی‌داری افزایش یافته است(10) که تفاوت آن با نتایج مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از حجم نمونه و طول مدت درمان باشد.

انجمن روماتولوژی امریکا آلدرونیست را در درمان استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها موثر دانسته و توصیه کرده است(11). در مطالعه حاضر نیز بهبود گروه آلدرونیست بیش از گروه شاهد بود و علیرغم این که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد لیکن نتایج مطالعه حاضر می‌تواند تاییدکننده نتایج مطالعه مذکور باشد. در

osteonecrosis: a complication in childhood hematologic malignancies. Case reports in medicine. 2010;2010.

9. Wiernikowski J, Barr R, Webber C, Guo C, Wright M, Atkinson S. Alendronate for steroid-induced osteopenia in children with acute lymphoblastic leukaemia or non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2005;11(2):51-6.

10. Jacobs JW, de Nijs RN, Lems WF, Geusens PP, Laan RF, Huisman A-M, et al. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis with alendronate or alfacalcidol: relations of change in bone mineral density, bone markers, and calcium homeostasis. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(5):1051-7.

11. Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clinical therapeutics*. 2004;26(1):1-14.

12. Zhu S, Chen K, Lan Y, Zhang N, Jiang R, Hu J. Alendronate protects against articular cartilage erosion by inhibiting subchondral bone loss in ovariectomized rats. *Bone*. 2013; 53(2): 340-9.

13. Body J-J, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer J-P, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporosis international*. 2010;21(10):1657-80.

منابع

1. Fairbanks V, Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. *Williams Hematology*. Williams-Hematology. 2001.p. 1017-163.
2. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environmental Health Perspectives*. 1998;106(Suppl 3):909.
3. Lawrence GR. Metabolic bone disease. In: Larsen PR, Kronenberg HR. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia:Sanders. 2003.p. 1373-410.
4. Sala A, Mattano Jr LA, Barr RD. Osteonecrosis in children and adolescents with cancer—an adverse effect of systemic therapy. *European Journal of Cancer*. 2007;43(4):683-9.
5. Gaynon PS, Lustig RH. The Use of Glucocorticoids in Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood Molecular, Cellular, and Clinical Considerations. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1995;17(1):1-12.
6. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine*. 1976;55(1):39-65.
7. Taube T, Beneton MN, McCloskey EV, Rogers S, Greaves M, Kanis JA. Abnormal bone remodeling in patients with myelomatosis and normal biochemical indices of bone resorption. *European journal of haematology*. 1992;49(4):192-8.
8. Greggio N, Pillon M, Varotto E, Zanin A, Talenti E, Palozzo A, et al. Short-term bisphosphonate therapy could ameliorate