

Observation: Application and Advantages of BMK in Osteoporosis by Monitoring the Dose of Antiresorptive Drugs with CTx

Sek Aksaranugraha MD*

* Director of Thai Red Cross Rehabilitation Center, Samut Prakarn, Thailand

One of the potential applications of BMK is the dynamic measure of bone metabolism. The present study aimed to observe the dynamic response of patients' bone toward the antiresorptive drugs by using BMK in the prospective procedure. The subjects were 309 Thai women. They were divided by age into 3 groups: A) 56 participants at 50-60 years old, B) 116 participants at 61-70 years old and C) 137 participants at over 71 years old. They had the blood BMK tests based on these conditions: 1) prior to the prescription of antiresorptive drugs, 2) every month for following up the administration of the drugs until the proper doses were obtained, 3) every 3 month after the proper doses were obtained. The patients were observed on the 5-category criteria resulting in as follows:

Category 1: No previous history of antiresorptive drugs administration and the CTx level was lower than normal. The antiresorptive drugs were not required during this 2-year observation. There were 7 cases aged 50-60, 13 cases aged 61-70 and 16 cases aged 71 up.

Category 2: No previous history of antiresorptive drugs administration but the CTx was higher than normal. Then the antiresorptive drugs were prescribed and the CTx later became lower than normal. Thereafter, the antiresorptive drugs were not required any more through this 2-year study. There were 5 cases aged 50-60, 22 cases aged 61-70 and 22 cases aged 71 up.

Category 3: No previous history of antiresorptive drugs administration but the CTx was higher than normal. The antiresorptive drugs were prescribed until the CTx became normal or lower than normal, but the values were not stable. So the drugs were prescribed intermittently. There were 10 cases aged 50-60, 28 cases aged 61-70 and 18 cases aged 71 up.

Category 4: Having the previous history of antiresorptive drugs administration for more than 1 year, and the CTx was lower than normal. The patients did not take any antiresorptive drugs during this 2-year study. There were 15 cases aged 50-60, 37 cases aged 61-70 and 55 cases aged 71 up.

Category 5: Having the previous history of antiresorptive drugs administration for more than 1 year and the CTx was lower than normal. Later, the values became higher and the antiresorptive drugs were continued intermittently during the 2-year study. There were 19 cases aged 50-60, 16 cases aged 61-70 and 25 cases aged 71 up.

In conclusion, the change of bone turn over rate after the antiresorptive therapy for individual patients is very independent and varied. The up and down changes depend on many factors such as environments, genes, etc. Besides, the time of drugs response evaluated by BMK needed to be assigned within 1 month. The patients' BMK is suggested to be observed regularly. The observation is the justifying key not only to determine the suitable amount of antiresorptive drugs as well as the effective time response on the individual patients but also to help reduce patients' medical cost.

Keywords: Betacrosslap, CTx, Alendronate, Risedronate, Ibandronate

J Med Assoc Thai 2011; 94 (Suppl. 5): S63-S70

Full text. e-Journal: <http://www.mat.or.th/journal>

When the application of biochemical bone markers (BMK) in monitoring the dose of antiresorptive drugs with bCTx or beta crosslap is done, the reliability of the test must be considered. The factors affecting the bCTx levels are⁽¹⁻³⁾; time of the day (Circadian variation), dietary and calcium intake, growth, age, sex

hormone status and gender, fracture during the first 4 weeks of healing, bone turn over markers which increase 20-50% and remain elevated for 6 months to 1 year and if patients have had a fracture in the previous year as the vertebral fracture may cause the increase in BMK.

In 2004, Delma⁽⁴⁾ reported the study on BMK that played an important role in monitoring the osteoporosis patients under the antiresorptive therapy. He stated that the tests on the drug efficacy had to be administered as early as possible at least within 3 months after the start of therapy. Furthermore, the

Correspondence to:

Aksaranugraha S, Director of Thai Red Cross Rehabilitation Center, Samut Prakarn 10280, Thailand.
Phone: 0-2703-8911
E-mail: aksa189@hotmail.com

adherence therapy such as a pause of taking medication for 9 months after the therapy started was advised because side effects of drug caused poor compliance. But the meaningful and reliable results of BMD were available after 1 to 2 years of treatment, in the mean time, a 3-month treatment is for an ideal application of BMK⁽⁵⁾. So the BMD change should not be waited for 2 years as IOF guidelines for BMK were available. Delma also pointed that fracture risks could be predicted. Approximately 50% of OP fractures occurred in individuals who were identified as non-osteoporotic (BMD below -2.5). However, BMK could help identify individual problems at independent risks of BMD measurements.

The result of cohort study during 10.2002 to 10.2003⁽⁶⁾ revealed the patients monitored by BMK had poor persistence 36.9% of daily Bisphosphonates and 54.6% of weekly Bisphosphonates.

The biochemical bone markers (BMK) in the blood were firstly studied in Thailand by Prof. Emeritus Narong Bunyarathavej MD at Siriraj Medical School, Mahidol University, using Thai female adult subjects⁽⁷⁾. In 2007, School of Medicine, Chulalongkorn University began the extensive applications of BMK tests to determine the rate of bone turn over^(8,9).

During the first year of study, the BMK values were confusing as they jumped higher and lower than they were expected. However, the proper adjustments improved the technique of blood tests, and the stable and reliable BMK values were eventually obtained. As a result, the treatment of osteoporosis patients had become more efficient.

In addition, another useful application of BMK values was also discovered by close observation along with the study in 2007. It showed the BMK values were used to determine a proper dose of anti-resorptive drugs.

Material and Method

The 2-year observation from 2008 to 2010 enrolled 362 subjects who were patients at the out patient clinic, Chulalongkorn Hospital. Only 309 subjects were included in the program. The excluded group was on the criteria that they did not strictly attend the clinic as the schedule was designed and some of them did not take the medication properly.

All subjects were females aged above 50 years old and they could answer the 4 category questions: (1) date of menopause (2) with or without previous administration of osteoporosis drugs (3) risk factors of osteoporosis and (4) any congenital disease, endocrine disease liver disease and renal disease.

The applications of antiresorptive drugs in the observation were

1. Ibandronate 150 mg: Twelve 12 cases took 1 tab for one month, 3 cases took 1 tab for 1.5 months, 22 cases took 1 tab for 2 months, 35 cases took 1 tab for 3 months, 6 cases took 1 tab for 4 months, 6 cases took 1 tab for 5 months, 4 cases took 1 tab for 6 months and 1 case took 1 tab for 7 months.

2. Alendronate 10 mg: One case took 1 tab for per 1 day, 8 cases took for 1 tab for per 2 days, 4 cases took for 1 tab for per 3 days, 2 cases took for 1 tab for per 4 days, 1 cases took for 1 tab for per 5 days, 2 cases took for 1 tab for per 6 days, 2 cases took for 1 tab for per 7 days, 3 cases took for 1 tab for per 8 days and 1 case f took or 1 tab for per 15 days.

3. Alendronate 70 mg- 14 cases took 1 tab for 1 week, 2 cases took 1 tab for 2 weeks, 5 cases took 1 tab for 3 weeks, 6 cases took 1 tab for 4 weeks, 3 cases took 1 tab for 6 weeks, 2 cases took 1 tab for 8 weeks and 3 cases took 1 tab for 12 weeks.

The observation time for 133 cases when Bisphosphonates responded was divided to 3 types: daily, weekly and monthly.

While the 2-year observation was progressing, 3 types of blood BMK values: NMID, PINP, and bCTX or Betacrosslaps were recorded. The first BMK blood test was preprescription of antiresorptive drugs. Then the test was taken every month after the administration of drugs until the proper dose was obtained. After that, the BMK test was done every 3 month to assure that the dose was right. Finally, the follow-up tests were provided every 6 month.

The normal values of BMK in female from the studies of Prof. Emeritus Narong Bunyarathavej MD^(8,9) the means were as follows: NMID = 16.46 ± 1.79 ng/ml, PINP = 44.5 ± 19.92 ng/ml, bCTX = 0.31 ± 0.169 ng/ml

In this paper, the examples of 3 subjects were shown for more understanding of anti-resorptive drug

Example 1. Female, 'O' aged 55

Date	β CTX	Antiresorptive drugs and Dosage
23.5.08	0.801	Ibandronate 1 tab per 1 month
21.6.08	0.107	Off Ibandronate
20.7.08	0.26	Ibandronate 1 tab per 2 months
22.9.08	0.33	Ibandronate 1 tab per 2 months
20.11.08	0.35	Ibandronate 1 tab per 2 months
22.1.09	0.32	Ibandronate 1 tab per 2 months
19.6.09	0.29	Ibandronate 1 tab per 2 months
12.1.10	0.27	Ibandronate 1 tab per 2 months

Example 2. Female 'N' aged 63

Date	β CTx	Antiresorptive drugs and Dosage
31.8.08	0.54	Ibandronate 1 tab per 1 month
30.9.08	0.036	off
28.10.08	0.16	off
27.12.08	0.23	Ibandronate 1 tab per 3 months
29.3.09	0.22	Ibandronate 1 tab per 3 months
26.9.09	0.25	Ibandronate 1 tab per 3 months

Example 3. Female 'P' aged 82

Date	β CTx	Antiresorptive drugs and Dosage
9.2.08	0.408	Alendronate 10 mg 1 tab per 1 day
4.9.08	0.12	Alendronate 10 mg 1 tab per 2 days
6.3.09	0.15	Alendronate 10 mg 1 tab per 3 days
5.11.09	0.20	Alendronate 10 mg 1 tab per 4 days
25.2.10	0.26	Alendronate 10 mg 1 tab per 4 days
30.4.10	0.28	Alendronate 10 mg 1 tab per 4 days
9.7.10	0.26	Alendronate 10 mg 1 tab per 4 days
22.12.10	0.29	Alendronate 10 mg 1 tab per 4 days

adjustment method with respect to the BMK values especially the CTx value.

Results

The present study enrolled 309 Thai women. They were classified by age into 3 groups.

Age	Number
50-60	56
61-70	116
71+	137
Total	309

The patients were observed on the 5-category criteria:

Group 1. There was no history of antiresorptive drugs administration. The CTx values were lower than normal. The subjects were not required any antiresorptive drugs during these 2 years

Age	Number
50-60	7
61-70	13
71+	16
Total	36

Group 2. There was no history of antiresorptive drug administration, but the CTx values were high than normal. Then, the antiresorptive drugs were prescribed and the CTx later became lower than normal. Thereafter, no more antiresorptive drugs were required during the 2-year study

Age	Number
50-60	5
61-70	22
71+	23
Total	50

Group 3. There was no history of antiresorptive drug administration, but the CTx values were higher than normal. The antiresorptive drugs were prescribed until the CTx became normal or lower than normal, but they were not stable. So the drugs were prescribed intermittently

Age	Number
50-60	10
61-70	28
71+	18
Total	56

Group 4. There was the history of antiresorptive drug administration for more than 1 year; and the CTx values were lower than normal. The patients were not required an antiresorptive drug during the 2-year study

Age	Number
50-60	15
61-70	37
71+	55
Total	107

Group 5. There was the history of antiresorptive drug administration for more than 1 year. The CTx values were lower than normal, but later they became higher and the drugs were intermittently continued during the 2-year study

Age	Number
50-60	19
61-70	16
71+	25
Total	60

Ibandronate 150 mg

Prescribed dose	50-60	61-70	71+	Total
1 tab/m	5	5	2	12
1 tab/1.5 m	0	3	0	3
1 tab/2 m	10	9	3	22
1 tab/3 m	12	16	7	35
1 tab/4 m	0	3	3	6
1 tab/5 m	2	3	1	6
1 tab/6 m	1	0	3	4
1 tab/7 m	1	0	0	1

Alendronate 10 mg

Prescribed dose	50-60	61-70	71+	Total
1 tab/d	0	0	1	1
1 tab/2 d	2	1	5	8
1 tab/3 d	3	1	0	4
1 tab/4 d	0	1	1	2
1 tab/5 d	0	1	0	1
1 tab/6 d	0	1	1	2
1 tab/7 d	1	0	1	2
1 tab/8 d	0	0	3	3
1 tab/15 d	0	0	1	1

Alendronate 70 mg

Prescribed dose	50-60	61-70	71+	Total
1 tab/wk	1	2	1	4
1 tab/2 wk	1	0	1	2
1 tab/3 wk	0	3	2	5
1 tab/4 wk	1	3	2	6
1 tab/6 wk	1	1	1	3
1 tab/8 wk	0	0	2	2
1 tab/12 wk	0	1	2	3

Observation at the time of drugs efficacy (133 patients)

Bisphosphonates	Time of response to drugs							
	One month		Two months		Three months		Four months	
Daily type	7	41.2%	5	29.4%	3	17.6%	2	11.7%
Weekly type	14	53.8%	3	11.5%	9	34.6%	0	0%
Monthly type	46	51.1%	20	22.2%	21	23.3%	3	3.3%

The observation time for 133 cases when Bisphosphonates responded was divided to 3 types:

1. Daily type: there were 41.2% in 1 month, 29% in 2 months, 17.67% in 3 months and 11.7% in 4 months
2. Weekly type: there were 53.8% in 1 month, 11.5% in 2 months and 34.6% in 3 months
3. Monthly type: there were 51.1% in 1 month, 22.2% in 2 months, 23.3% in 3 months and 3.3% in 4 months

The observation time for 133 cases when Bisphosphonates responded was divided to 3 types:

1. Daily type: there were 41.2% in 1 month, 29% in 2 months, 17.67% in 3 months and 11.7% in 4 months.

2. Weekly type: there were 53.8% in 1 month, 11.5% in 2 months and 34.6% in 3 months.

3. Monthly type: there were 51.1% in 1 month, 22.2% in 2 months, 23.3% in 3 months and 3.3% in 4 months.

Analysis

Today most of pharmaceutical companies have come up with their own research and studies to determine the dose factors of anti-resorptive drugs which may cause an improper dose: over or under for individual patients. According to the recommended doses from pharmaceutical companies such as Ibandronate which recommends 150 mg per month, Alendronate 10 mg per day or 70 mg per week etc. the patients could possibly take an over dose up to 3 times of the actual amount. The patients receiving Ibandronate, for example, had the β CTx values decreasing to 0.08 which meant that the dose was over by almost 4 times. If they continued the treatment, their β CTx values possibly dropped to 0. This condition could lead to no bone turn over and finally to bone necrosis. Moreover, the drugs might have no effect on some patients as their β CTx values were stable; the continuation of treatment would be ineffective.

For the standard procedure of the osteoporosis treatments, doctors are mostly relied on the BMD tests based on WHO. The tests are classified into 3 levels:

Level 1: SD is greater than 0.1 = normal.

Level 2: SD is between -1.0 and -2.5 =

osteopenia.

Level 3: SD is less than -2.5 or SD at Level 2 + fracture = osteoporosis.

At Level 1, there is no need to prescribe antiresorptive drugs. The preventive measurement is for Level Two. The antiresorptive drugs are used at Level Three only.

However, this observation study found that the patients certainly had high rate of bone turn over when the high β CTx value was detected in any BMD levels. This meant that the patients with this characteristic could develop osteoporosis within 5 to 10 years. It would be late for the anti-resorptive drug treatment. It can be concluded that assigning a treatment according to patients' BMD level is not the proper and reliable procedure.

Moreover, the response of the patients to each antiresorptive drug was not in the same pattern. Some of them may need 2 to 5 times lesser dose than the recommendations. In the mean time, some patients showed irregular patterns, for instance, the β CTx rose up higher than normal and they needed antiresorptive drugs once in a while.

Both Delma⁽⁵⁾ and Christgau et al⁽¹⁰⁾ studying the use of BMK, *i.e.* beta-crosslaps or CTx in determining the time when patients well responded to the antiresorptive drugs found that the effective responses occurred within 3-6 months after the start of the Alendronate therapy.

The finding of this observation was that the time of the drugs' responses was determined in 1 month after the treatment began on condition that the BMK test needed to be done monthly.

Conclusion

The rate of bone turn over of an individual patient is very independent and varied. It could change up and down depending on many factors such as environments, genes, etc. Therefore, observing patient's BMK regularly is the justifying key to determine the appropriate and effective amount of antiresorptive drugs to each patient and help reduce the patient's medical cost.

Discussion

The purpose of this report showed how to adjust doses of the antiresorptive medication in order to decrease the drug expense. Although the regular BMK test is distinctly useful as it also is a preventive measure for patients' osteoporosis development, the cost of test is quite high. It could be said that this is a

disadvantage of BMK.

The result information of Risedronate, Strontium Ranelate and Raloxefene was in a small number as the monitoring process is still on. However, they show the possibility of being measurement tools for adjusting suitable doses which need to study further.

Acknowledgement

The author wish to thank the Chulalongkorn Central Lab and Endocrine Lab for the investigation of these bone turn over markers.

Potential conflicts of interest

None.

References

1. Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone* 2002; 30: 886-90.
2. Bernardi D, Zaninotto M, Plebani M. Requirements for improving quality in the measurement of bone markers. *Clin Chim Acta* 2004; 346: 79-86.
3. Blumsohn A, Naylor KE, Timm W, Eagleton AC, Hannon RA, Eastell R. Absence of marked seasonal change in bone turnover: a longitudinal and multicenter cross-sectional study. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1274-81.
4. Lombas C, Hakim C, Zanchetta JR. Compliance with alendronate treatment in an osteoporosis clinic [abstract M406]. Presented at the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 23rd Annual Meeting; October 12-16, 2001; Phoenix, AZ.
5. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 6): S2-17.
6. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 6): S2-17.
7. Ettinger M, Gallagher R, Amonkar M, Smith J, MacCosbe P. Medication persistence is improved with less frequent dosing of bisphosphonates, but remains inadequate. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (Suppl 1): S513-4.

8. Bunyaratavej N, Kitimanon N, Boonthitikul S. Study of the level of biochemical bone markers: NMID osteocalcin and bone resorptive marker (beta CTx) in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 (Suppl 2): S560-5.
9. Bunyaratavej N, Kittimanon N. Study of procollagen type1 nitrogenous propeptides (PINP) in reproductive female. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 (Suppl 5): S27-8.
10. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover BN, Gamwell HE, Qvist P, Alexandersen P, et al. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000; 26: 505-11.

ข้อสังเกตในการใช้โบนมาร์เกอร์ชนิด บีตาซีทีเอกซ์เพื่อปรับขนาดยาที่ลดการสลายตัวของกระดูก

เสก อักษรานเคราะห์

ประโยชน์อย่างหนึ่งของการใช้ bone markers คือ ใช้วัดอัตราการสลายและการสร้างกระดูกด้วยวิธีทางกลศาสตร์ วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ เพื่อจะสังเกตการเปลี่ยนแปลงทางกลศาสตร์ ในการวัดผลของกลุ่มยาต้านการสลายกระดูกด้วยวิธีการวิจัยแบบกาวหน้าโดยใช้การตรวจวัดด้วย β CTx (betacrosslap) ในระยะเวลา 2 ปี โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มอายุ คืออายุ 50-60 ปี, 61-70 ปี และ 71 ปีขึ้นไป ทุกรายจะได้รับการเจาะเลือดตรวจหาโบนมาร์เกอร์ตามเงื่อนไขดังนี้ 1) ตรวจครั้งแรกก่อนการให้ยา 2) ตรวจครั้งต่อไปทุกๆ 1 เดือน หลังได้รับยาจนกว่าจะได้ขนาดยาที่ถูกต้อง 3) จากนั้นตรวจทุกๆ 3 เดือน เพื่อดูว่าขนาดยาที่ได้คงที่จริง

ผู้ป่วยมีจำนวนทั้งหมด 309 ราย แบ่งออกเป็นจำนวน 56 ราย ในกลุ่มอายุ 50-60 ปี จำนวน 116 ราย ในกลุ่มอายุ 61-70 ปี จำนวน 137 ราย ในกลุ่มอายุ 71 ปีขึ้นไป แล้วแบ่งผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มนี้ออก ตามการให้ยา ซึ่งจะมีทั้งหมด 5 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่หนึ่ง เป็นพวกไม่เคยได้รับยามาก่อน และการตรวจหาค่า β CTx พบว่าต่ำกว่าปกติ และไม่มีกรให้รับยาเลยตลอด 2 ปี ผลการศึกษาพบว่า มี 7 ราย ในกลุ่มอายุ 50-60 ปี มี 13 ราย ในกลุ่มอายุ 61-70 ปี และมี 16 ราย ในกลุ่มอายุ 71 ปีขึ้นไป

กลุ่มที่สอง เป็นพวกไม่เคยได้รับยามาก่อนเช่นกัน แต่การตรวจหาค่า β CTx พบว่าสูงกว่าปกติ จำเป็นต้องให้รับยาต้านการสลายกระดูก แต่ต่อมาพบว่าค่า β CTx กลับต่ำกว่าปกติ และไม่จำเป็นต้องให้ยานี้ตลอด 2 ปี อีกเลย ผลการศึกษาพบว่า มี 5 ราย ในกลุ่มอายุ 50-60 ปี มี 22 ราย ในกลุ่มอายุ 61-70 ปี และมี 23 ราย ในกลุ่มอายุ 71 ปีขึ้นไป

กลุ่มที่สาม เป็นพวกที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนเช่นกัน แต่การตรวจหาค่า β CTx พบว่าสูงกว่าปกติ จำเป็นต้องให้รับยาต่อต้านการสลายกระดูก และต่อมาพบว่าค่า β CTx กลับปกติ แต่ไม่คงที่จึงยังต้องให้ยาเป็นครั้งคราว ผลการศึกษาพบว่า มี 10 รายในกลุ่มอายุ 50-60 ปี มี 28 ราย ในกลุ่มอายุ 61-70 ปี และมี 18 ราย ในกลุ่มอายุ 71 ปีขึ้นไป

กลุ่มที่สี่ เป็นพวกที่ได้รับยามาก่อนนานเกิน 1 ปี ตรวจพบว่าค่า CTx ต่ำกว่าปกติ และไม่จำเป็นต้องให้รับยาอีกเลยในเวลา 2 ปี ผลการศึกษาพบว่า มี 15 ราย ในกลุ่มอายุ 50-60 ปี มี 37 ราย ในกลุ่มอายุ 61-70 ปี และมี 55 ราย ในกลุ่มอายุ 71 ปีขึ้นไป

กลุ่มที่ห้า เป็นพวกที่ได้รับยามาก่อนนานเกิน 1 ปี ตรวจพบว่าค่า β CTx ต่ำกว่าปกติ แต่ต่อมาค่า β CTx กลับสูงขึ้นกว่าปกติ จึงจำเป็นต้องให้ยานี้ต่อไปอีกเป็นระยะ ๆ ตลอด 2 ปี ผลการศึกษาพบว่า มี 19 ราย ในกลุ่มอายุ 50-60 ปี มี 16 ราย ในกลุ่มอายุ 61-70 ปี และมี 25 ราย ในกลุ่มอายุ 71 ปีขึ้นไป การใช้ขนาดยาต้านการสลายกระดูกโดยอาศัยค่าโบนมาร์เกอร์ มีผลการศึกษาดังนี้

Ibandronate 150 มิลลิกรัม จำนวน 12 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 1 เดือน จำนวน 3 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 1.5 เดือน จำนวน 22 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 2 เดือน จำนวน 35 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 3 เดือน จำนวน 6 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 4 เดือน จำนวน 6 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 5 เดือน จำนวน 4 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 6 เดือน และจำนวน 1 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 7 เดือน

Alendronate 10 มิลลิกรัม จำนวน 1 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 1 วัน จำนวน 8 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 2 วัน จำนวน 4 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 3 วัน จำนวน 2 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 4 วัน จำนวน 1 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 5 วัน จำนวน 2 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 6 วัน จำนวน 2 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 7 วัน จำนวน 3 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 8 วัน และจำนวน 1 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 15 วัน

Alendronate 70 มิลลิกรัม จำนวน 4 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 1 สัปดาห์ จำนวน 2 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 5 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 6 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 3 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 6 สัปดาห์ จำนวน 2 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 8 สัปดาห์ และจำนวน 3 ราย ต้องให้ยา 1 เม็ด ทุก 12 สัปดาห์

การศึกษาช่วงระยะเวลานานเพียงใดที่ยาต้านกระดูกจะให้ผลจากผู้ป่วย 133 ราย ที่เริ่มให้ยาต้านการสลายกระดูกเป็นครั้งแรก มีผลการศึกษาดังนี้ กลุ่มรับยารวันละ 1 เม็ด 41.2% ของผู้ป่วยแสดงผลใน 1 เดือน มี 29% แสดงผลใน 2 เดือน และ 17.63% แสดงผลใน 3 เดือน กลุ่มรับยาสัปดาห์ละเม็ด 53.8% ของผู้ป่วยแสดงผลใน 1 เดือน มี 11.5% แสดงผลใน 2 เดือน และ 34.6% แสดงผลใน 3 เดือน กลุ่มรับยาเดือนละ 1 เม็ด 31.1% ของผู้ป่วยแสดงผลใน 1 เดือน มี 22.2% แสดงผลใน 2 เดือน มี 23.3% แสดงผลใน 3 เดือน และ 3.3% แสดงผลใน 4 เดือน

สรุป: อัตราเปลี่ยนแปลงของวงจรกระดูก หลังการให้ยาต้านการสลายกระดูกในแต่ละราย จะมีรูปแบบที่ไม่เหมือนกันเลยแม้แต่ในคนๆ เดียวกัน รูปแบบอาจเปลี่ยนไปได้ไม่เหมือนเดิมตลอดเวลา นอกจากนี้สามารถตรวจพบได้ว่า ยาออกฤทธิ์หรือยังได้ในเวลาเพียง 1 เดือน ถ้าวัดด้วยไบโอมาร์เกอร์ อัตราการเปลี่ยนแปลงของวงจรกระดูก อาจจะเร็วขึ้นหรือช้าลง คงขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างเช่นสิ่งแวดล้อม กรรมพันธุ์ เป็นต้น ฉะนั้น การตรวจหาไบโอมาร์เกอร์เป็นระยะๆ ตลอดไป จึงเป็นกุญแจสำคัญในการที่จะทราบว่ายาที่ได้ผลมากน้อยเท่าไร และในเวลาใด จึงเป็นการทวนการรักษาไปในตัวด้วย