

Osteoporozda Tedavi Yaklaşımları

Pharmacological Therapy in Osteoporosis

Dr. Nurdan Kotevođlu / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD

Dr. Betül Toygar / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD

ÖZET

Osteoporoz kemik dokusunun dansitesinde azalmayla kırık riskinde artışa neden olan bir hastalıktır. Tedavisi önlende farmakolojik tedavi olmakla birlikte, egzersiz bir diğer kolu olarak düşünölmelidir. Bifosfanatlar kırık riskinde azaltıklarına dair çok sayıda klinik çalışma ile desteklenen birinci sırada yer alan ilaçlardır. Kalsiyum ve D vitamini replasman tedavisi 50 yaş ve üstündeki tüm kadınlara önerilir, düşme ve kalça kırığı riskini azaltır. Menapoz semptomları olan genç kadınlarda düşük doz hormon tedavisi düşünülebilir. Kalça kırığı riski olmayan genç bifosfanat tolere edemeyen postmenapozal kadınlarda SERM tercih edilebilir. Calcitonin diğere tedavilere uyum sağlayamayan ve özellikle kırıkta akut dönemde iyi seçenektir. Parathormon ağır osteoporozlarda özellikle yeni vertebra kırıklarının önlenmesinde etkindir. Denosumab yeni bir antirezorbtif olarak seçenekler arasında olacaktır.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, tedavi

ABSTRACT

Osteoporosis is a disease resulting in an increased risk of skeletal fractures due to a reduction in the density of bone tissue. Treatment of osteoporosis typically involves the use of pharmacological agents in first place, exercise being the second arm. Bisphosphonates are often considered first-line therapy for osteoporosis due to clinical trials about data showing efficacy for global fracture risk reduction. Supplementation with calcium and vitamin D is recommended for all women aged 50 years and older to reduce the risk of falling, and hip fracture risk. Low-dose hormone therapy is appropriate for younger women who are experiencing other menopausal symptoms. In women for whom bisphosphonates are not appropriate or not tolerated or in younger postmenopausal women who have a low risk for hip fracture, SERMs are a suitable treatment option. Calcitonin is a good choice for patients who are unable or unwilling to tolerate other osteoporosis agents and have osteoporotic fracture pain. PTH reduces the risk of new vertebral fracture in severe osteoporosis. Denosumab will be among the new solutions in inhibition of bone resorption.

Key words: Osteoporosis, therapy

Kadın ve erkekte zirve kemik kitlesine 20 yaş civarında ulaşılır. Menopozun başlaması ile östrojen azalır, FSH 'ın yükselmesiyle kemik hızla kaybedilir. Menopozdan sonra yaşam boyu kadın kemik kaybetmeye devam ederken, kırık riski de giderek artar. Önce colles kırığı riski artar, giderek kalça ve omurga kırığı riski artar.

Kırık prevalansı kadında 75 yaş civarında, erkekte biraz daha geç olarak artar. Elli yaş civarındaki bir kadının yaşam boyunca kırık geçirme riski %50 dir.

Kemik yoğunluğu ölçümünün kırık açısından risk altındaki hastaları tanımlamada tek başına yeterli olup olmadığı sorusu da önemlidir.

Kırık geçirenlerin yaklaşık yarısında kemik yoğunluk ölçümleri Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı değerlerin üzerindedir. Yani -1.0 ile -2.5 arasındadır.

Klinik risk faktörleri ise: önceden kırık öyküsü, kalça kırığı olan ebeveynin olması, düşük kilo veya kilo kaybı, sigara, steroid kullanımı, romatizmal hastalığın olması veya sistemik inflamasyonun olması şeklinde sıralanabilir.

Kemiğin yeniden şekillenmesi iki kademelidir. Kemik rezorpsiyonu ve kemik formasyonu kemik kitlesini sağlamak için dengede olmalıdır. Postmenapozal dönemde yüksek hızlı kemik döngüsü düşük kemik kitlesine neden

olur. (2) Kemik rezorpsiyonunu azaltan ajanlar kemik mimarisini stabilize etmede ve kırık insidansını azaltmada etkilidirler. Ancak artmış remodeling sonucu bozulmuş kemik yapısını tamir edemezler. Kemik kitlesini artırmak kemik formasyonunu artıran anabolik ajanlarla bir yere kadar başarılıdır. Bunların kemik mimarisini normalize edebilecekleri ise bilinmemektedir.

Kemiğin yeniden şekillenmesi (basic multicellular unit) (BMU) çok hücreli üniteler olan mikroskopik ünitelerde gerçekleşir. Osteoklastlar kemiği rezorbe etme işlemini tamamladığında osteoblastlar oluşan kavileri kollajen matrisle doldurur, sonra mineralizasyon gerçekleşir. Osteoklastlar plüripotent hemopoetik hücrelerden kaynaklanan multinükleer hücrelerdir, osteoblastlar ise mezenkimal hücrelerden köken alan mononükleer hücrelerdir. Antirezorbtif ajanların hedefi osteoklastlardır, anabolik ajanların hedefi de osteoblastlardır. Etkin bir kemik formasyonu sağlayabilmek için osteoblastik diziden olgun osteoblastlar oluşturmak daha etkili bir tedavi yolu olabilir. Bone morphogenic protein (BMP) ve (wings and interlökin -1) Wnt mezenkimal hücrelerden olgun osteoblastlara doğru değişimi sağlarlar. (İnsülin like growth factor) IGF olgun hücrelerin fonksiyonlarının farklılaşmasını kolaylaştırır.

Osteoblastik Hücrelerin Fonksiyonlarının Düzenlenmesini Sağlayan Sinyaller

Wnt hücre farklılaşmasındaki önemli bir protein ailesindedir. Osteoblastik hücre farklılaşması ve kemik formasyonunda Wnt/beta catenin sinyal yolağı önemli rol oynar. Wnt aktivitesi ekstraselüler antagonistler, transmembran modülatörler, ve hücre içi sinyallerle modüle edilir. Salgılanan Wnt antagonistleri ise sklerostin ve Dickkopf (Dkk-1) dir. Sostgenin ürünü olan sklerostin osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar tarafından salgılanır. Sklerostinin Wnt ve BMP antagonistik etkileri vardır, bağlanma özellikleri klasik BMP antagonistlerinden farklıdır. Sklerostinin osteoblastlarda ve osteositlerdeki sentezi devamlı ve intermitan salgılanan PTH tarafından suprese edilir. Bu aşama Wnt sinyalizasyonu ile kolaylaştırılırken, böylece PTH'nin kemik üzerine anabolik etkisine katkıda bulunulur.

BMP TGF, ailesinin üyesidir. Enkondral kemik oluşumuna etkilidir. BMP ile ilişkili protein olan Aktivin ise inhibinin, A ve B subünitelerinin oluşturduğu homodimer ve heterodimerlerden oluşur. Aktivin hipofizden FSH salınımını stimüle eder. Osteoblastik dizinin hücrelerine mitojenik etki yapar. Osteoblastogenezi destekler, osteoklastogenezi kolaylaştırır. Bazı çalışmalarda Aktivin'in kemik formasyonuna inhibitör etkisi olduğu da ileri sürülmüştür. Bazı özel şartlar altında Aktivin hem inhibitör hem de anabolik etki gösterebilmektedir (3).

IGF karaciğerde ve bazı diğer dokularda sentezlenen

bir peptid olup, karaciğerde sentezi büyüme hormonuna bağlıdır ve uzun kemiklerin büyümesine etkilidir (4). Kemik hücrelerinde ise IGF-I PTH ya bağlıdır, kemiğin PTH ya anabolik cevap vermesinde etkilidir.

µ kateninin stabilizasyonu ile Wnt sinyalizasyonu kolaylaşınca IGF osteoblast differansiasyonunda rol alır. Birçok deneysel çalışmada dolaşımdaki IGF-I'in kortikal kemik bütünlüğüne katkısı olduğu, öte yandan iskeletteki IGF-I in trabeküler kemik bütünlüğünü sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir (5)

Sklerostin'in inaktivasyonu veya nötralizasyonu Wnt sinyalizasyonunu kolaylaştırabilir, kemikten anabolik cevap elde edilebilir. İnsanlarda yapılan faz I çalışmada antisklerostin antikollarının BMD'yi ve kemik formasyonunun biyokimyasal markerlarını artırdığı gösterilmiştir. Yürütülmekte olan bir faz II çalışmada humanize antisklerostin antikolların düşük kemik kitlesine sahip postmenopozal kadınlarda BMD üzerine etkisi belirlenmeye çalışılmaktadır.

Dkk-1'nin fonksiyonu Wnt sinyalizasyonunu inhibe etmek olduğundan osteoporoz tedavisinde terapötik hedef olabilir. Dkk-1 nötralizasyonu BMD'yi, trabeküler kemik volümünü artırır, osteoblast yüzeyini ve kemirgenlerde kemik formasyonunu artırır. Sklerostin gibi anabolik bir tedavi yaklaşımı sunabilir ama henüz insan çalışmaları yapılmamıştır (6).

Wnt'nin aktive edilmesi iskelet dışı dokularda tümöral etki yapabilir, spesifik olarak iskelete ait hücrelerde Wnt antagonistleri nötralize edilebilirlerse, kısa süre kullanım sağlanabilirse gelecek vaat eden tedavi yaklaşımlarından olabilir.

Düşük dozlarda IGF-I osteoblast fonksiyonlarını kemik rezorpsiyonuna hiç etki etmeden artırabilir. IGF-I kortikal kemik üzerine etkilidir. Pahalı olması, parenteral uygulanması, doz takibinin çok dikkatli yapılması kısıtlılıklarıdır. Ayrıca (growth hormon) GH eksikliği olmadığı durumlarda GH'nun kemik üzerine nasıl etki yaptığı da net değildir.

Şu anda osteoporoz tedavisinde onaylanmış tek anabolik ajan (paratiroid hormon)PTH dir. PTH IGF-I sentezini artırır, sklerostin salınımını inhibe eder, Wnt sinyalizasyonunu aktive eder. Oral, transdermal ve intranasal yolla uygulama denemekte olup, henüz etkileri kesin değildir.

Kalsiyum ve D Vitamini

Diyetle veya suplementasyonla uygun dozda kalsiyum ve vitamin D alımı osteoporozun standart tedavisidir. Gerek osteoporozu olan gerekse aday olan kişilerde kalsiyum ve D vitamini kombinasyonunun suplementasyon olarak önerilmesi konusu uzmanların fikir birliği içinde oldukları bir yaklaşımdır. Bu şekilde sekonder hiperparatiroidi önlenildiği gibi vücudun yürüyüş salınımına ve alt ekstremitelerde kas gücüne olumlu etkileri vardır, böylece düşme riski azalır (7).

Yetersiz kalsiyum alımı serum parathormon konsantrasyonunu artırır ve kemik kaybına neden olur. (National Institute of Health)NIH önerilerine göre hormon tedavisi gören postmenapozal kadınlar günde 1000 mg, diğerleri ve 65 yaş üzerindeki herkes 1500 mg günlük kalsiyum almalıdırlar. (8)Kalsiyum sitrat daha iyi emilim sonucu daha az yan etki ve daha yüksek komplians sağlar. Vitamin D yetmezliğini tanımlamak için belirlenen sınır 50 nmol/l dür(9). Suplementasyonun hedefi 25(OH) D seviyesini 50-75 nmol /l düzeyinde tutmaktır. Birçok kişide bu düzey günlük 800 IU vit D dozuna ulaşılabilir.

Kombine kalsiyum ve D vitamini suplementasyonunun non-vertebral kırık riskini azaltmada etkinliği, üç büyük, randomize, plasebo kontrolü, çok merkezli çalışma ile araştırılmıştır. Çalışmaların ikisi kurumlarda yaşayan yaşlı insanların katıldığı, bir tanesi de toplum içinde yaşamını sürdüren yaşlı insanlarla yapılan çalışmalardır (10,11,12,13).

1200 mg kalsiyum ve 800 IU D vitamini verilen kişilerde 18 ay sonra kalça kırığı insidansının %43, non-vertebral kırık insidansının %32 azaldığı tespit edilmiştir (10). Kalça kırığında etkinlik 10 ay sonra, non-vertebral kırıklarda 2 ay sonra kırık riskinin azalması olarak belgindi. Plasebo verilen grupta kalça kırığı sıklığı zamanla artarken, kalsiyum ve D vitamini grubunda stabil kalmıştır.

İkinci çalışmada randomizasyon 2:1 olarak kalsiyum ve vitamin D plasebo ile karşılaştırıldı, çalışma süresi 2 ise yıldır. Kalça kırığı sıklığı tedavi grubunda %6,9 iken plasebo grubunda % 11,1 idi. İstatistik anlamlılık elde edilemese de tedavi grubunda kalça kırığındaki risk azalması 9 ayda tespit edilirken, bu bulgu çalışma ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Tedavi grubunda biyokimyasal göstergeler 6 ayda normalleşmiştir.

Toplum içinde yaşayan 65 yaş üstü sağlıklı, ambulatuar kadın ve erkeklerde yapılan 3 yıllık takipli plasebo kontrollü çalışmada, tedavi grubu 700 IU vitamin D, 500 mg kalsiyum sitrat malat kullanmıştır. Non-vertebral kırık ; tedavi grubunda %5.6, plasebo grubunda %13.3 olarak tespit edilmiştir (13).

Yalnızca D vitamini verilen çalışmalarda sonuçların daha karışık olduğu gözlenmiştir. Randomize, çift- kör, plasebo kontrollü çalışmada 4 ayda bir 100 000 IU vitamin D verilmesinin kalça ve vertebra kırık riskini %33 azalttığı bildirilmektedir. (14). Yine bir kontrolü çalışmada yıllık 150 000-300 000 IU intramusküler D vitamini enjeksiyonu ile kırık riskinin %25 azaldığı tespit edilmiştir.

Kalsiyum ve vitamin D suplementasyon tedavisinin postmenapozal kadınlarda kırık riskini azalttığı meta analizlerle de gösterilmiştir (5). Bu sonuçlara göre uygulamanın kalça kırığına etkinliğinin ancak kombinasyon ile etkili olduğu ileri sürülmüştür. D vitamini etkinliği doza bağlıdır. 700-800 IU günlük doz ancak kırık riskini azaltmada etkilidir. Günlük 1000-1200 mg elemental kalsiyum birlikte verilmelidir.

Osteoporoz tedavisinde bifosfonat kullanan hastalarda da D vitamini ve kalsiyum kullanımı lomber BMD de daha fazla artış sağlamaktadır. Hem hastalar hem de doktorlar tarafından D vitamini ve kalsiyum polifarmasi gibi görülüp ihmal edilmektedir. Aksine hastanın motive edilmesi gereklidir (6).

Hormon Replasman Tedavisi

Osteoporoz gelişmesinde en önemli risk östrojen eksikliğidir. Women Health Initiative (WHI) çalışmasından sonra hormon tedavisinin (HRT) menapoz semptomları olan hastalarda kullanılması, muhtemel yan etkilerin (meme kanseri riski, tromboembolik hastalıklar, inme riski vs.) anlatılmasından sonra tercihen kısa dönemlerde kullanılması fikri benimsenmiştir. Bir süre HRT almış kadınlarda tedavi kesildikten sonra postmenapozal kemik kaybı veya osteoporotik fraktürden korunmak açısından sadece birkaç yıl daha iyi durumda oldukları görülmüştür (17).

Selektif Östrojen -Reseptör Modülatörleri

Raloksifen'in etkinliğinin araştırıldığı "MORE" çalışması ve onun 3 yıl uzatılmış formu olan "CORE " çift kör modelleri olan geniş çalışmalardır. MORE da 60 mg raloksifen plasebo ile karşılaştırılmıştır. Önce MORE da 120 mg ile başlanıp CORE ile 60 mg ile devam edilmiştir. CORE ana sonlanım noktası meme kanser riskini değerlendirmektir. Periferik kırık olması yan etki olarak kaydedilmiştir. Her iki çalışmanın toplam 8 yılının sonunda; 60 mg raloksifen alan postmenapozal kadınlarda ister belirgin klinik osteoporozu olsun, isterse BMD değerine göre (T skor:< -2.5)osteoporozu olsun , vertebral kırık riski azalmaktadır. Belirgin vertebral kırığı olan bir alt grup hastada post hoc analiz yapıldığında nonvertebral kırık datası da bulunmaktadır. Bir diğer olumlu sonuç; tamoksifen'de olduğu gibi invazif meme kanseri riskini azaltmasıdır. Raloksifen herhangi bir kardiyovasküler koruma sağlamamaktadır. Tersine fatal inme veya venöz tromboemboliyi provoke etmektedir (18).

Bifosfonatlar

Alendronat, Risedronat, Ibandronat ve Zolendronik asit şu anda tedavide kullanabildiğimiz bifosfonatlardır. Oral formların gastrointestinal yan etkileri nedeniyle tedavide bazı sınırlılıklar söz konusudur.

Alendronatın kırık önleyici etkisi büyük hasta gruplarında gösterilmiştir. Yeni vertebral kırık insidansını % 47 azaltır. Vertebra dışı kırıklarda etkili bulunmamıştır.

Alendronatın vertebra dışı kırıklarda etkinliği T skoru<-2,0 olan postmenapozal kadınların alındığı en az 2 yıllık süreli plasebo kontrollü 5 çalışmayı içeren bir meta-analiz ile gösterilmeye çalışılmıştır. Non-vertebral kırık tahmini kümülatif insidansı 3 yıl sonunda plasebo grubunda %12.6, alendronat grubunda ise %9 olarak belirlen-

miş(19). Diğer bir metanalizde alendronat günlük 5 mg verildiğinde vertebral kırık insidansını %48 azaltırken, 10 mg verildiğinde nonvertebral kırık riskini %49 azaltmaktadır. Alendronatı 3 veya 5 yıl kullanıp bırakan kadınlarda 5 yıl sonra, devam edenlere kıyaslanarak bakıldığında BMD azalması lomberde %3,7, kalçada %2.4 olarak bulunmuştur. (20). Biyokimyasal göstergeler de tedaviyi bırakanlarda artış göstermiştir. (Tip 1 kollajen C terminal telopeptid %55,6, Tip -1 kollajen N-propeptid %59,5) Optimal tedavi süresi bilinmemektedir; on yıllık tedavilerde güvenlik açısından veriler olumludur.

Özellikle ilacın kullanımı ile ilgili önerilere dikkat edilmediğinde ciddi ösofagial ülserler gelişen olgular bildirilmiştir(21).

Alendronatın 10 mg günlük, 70 mg haftalık ve 35 mg haftada 2 kez olan formları mevcuttur. Gastorintestinal tolerans olarak aralarında fark bulunmamaktadır. BMD ve biyokimyasal göstergelere de etkinlikleri benzerdir.

Risedronat tedavisinde başlangıçta en az bir vertebra kırığı olan kadınlarda yeni kırık oluşmasında relatif risk azalması %41, nonvertebral fraktürlerde %39 olarak bulunmuştur. En az iki vertebra kırığı olanlarda yeni vertebra kırığı oluşması için relatif risk azalması %49 olarak tespit edilmiş ama nonvertebral kırık hakkında veri tespit edilmemiştir. İki çalışma havuzlandığında bir yılsonunda yeni vertebral fraktür riski %62 azalırken, çoklu yeni vertebral kırık riski %90 azalmıştır. Kırık riskinde azalma tedavinin 6. ayında görülebilmektedir(22).

Risedronate kalça kırık insidansını da azaltmaktadır. Belirgin osteoporozu olan 70-79 yaş arasında kadınlarda 3 yıllık tedavi ile kalça kırık riski %40 azalmıştır. Plasebo kadar güvenli olan ilacın haftalık formülleri de etkinlik açısından eşittir.

BONE çalışması aralıklı bifosfonat kullanımının vertebral kırığın azaltılmasına etkisini araştıran ilk çalışmadır. Morfometrik olarak yeni kırığın takip edildiği çalışmada, plaseboya göre relatif risk azalması günlük ve 3 aylık aralıklı çalışmalarda % 62 ve %50 olarak benzerdir(23).

MOBILE 150 mg oral ibandronat çalışması 2 yıl süreli, çok merkezli, çift kör çalışma olup belirgin serum CTX ve lomber ve kalça (bone mineral dansite) BMD' de artma ile sonuçlanmıştır(24).

DIVA oral 2.5 mg günlük ibandronat ile 2mg 2 ayda bir IV ve 3 mg 3 ayda bir IV dozlarını 1 yıl sonunda lomber BMD değerlerine göre kıyaslamıştır. Artış sırasıyla % 5,1, % 4.8, % 3.8 dir. Kalça BMD artışı da IV uygulamada daha fazla olmuştur. (25) 150mg aylık veya 3 mg 3 ayda bir IV formu postmenapozal kadınlarda nonvertebral kırık riskini de azaltmaktadır.

Üst (gastrointestinal sistem)GIS yan etkileri 70 mg Alendronat ile aylık 150 mg İbandronat tedavilerinde benzer sonuçlar vermiştir(25).

Zolendronik asit parenteral tedavide kullanılan aminobifosfanattır. Kemik yüzeyine yüksek afinitesi vardır, far-

nesil difosfat sentez aktivitesini inhibe etmektedir (26.) Yılda bir kez yapılan enjeksiyon (HORIZON PFT) 5 mg 15 dakikalık uygulama olarak plasebo ile karşılaştırıldığında BMD' nin femur boynunda, kalçada ve lomberde arttığı görülmüştür. Üç yıl sonunda morfometrik vertebral kırıkta relatif risk azalması %70, kalça kırığında %41, nonvertebral kırıkta %25 olarak bulunmuştur. Klinik olarak vertebral kırıkta azalma %77, tüm kırıklarda azalma %33 olarak saptanmıştır. 150 hastaya kemik biyopsisi yapıldı. Micro BT ve histolojik analiz sonucunda remodeling siklusa uzama, trabeküler kemik hacminde ve trabekül sayısında artış, trabeküler seperasyonda azalma görülmüştür.

Tüm intravenöz bifosfanatlarda görülen infüzyon reaksiyonu hafif olup asetaminofenle kontrol edilebilir(27). Bildirilen atrial fibrilasyon genellikle geç reaksiyon olup, yapılan meta analizde artmış risk saptanmamıştır(28). Asemptomatik hipokalsemi serum kreatinin değerinde geçici artış olabilir. Renal fonksiyonlarda değişiklik bildirilmemiştir(29).

Osteoporoz tedavisinde tedaviye devam önemli bir sorundur. Bir yıl sonunda hastaların %75' i tedaviye bağlı kalmamakta , %50'si ise kesmektedir. Sadece osteoporoz tanısı olan hastalar değil, kalça kırığı geçirenler dahi tedaviyi kesebilmektedirler. Aylık ibandronat grubunda tedavide kalma olasılığı haftalık bifosfanat göre daha yüksektir. (%47.5 a karşı % 30.4).GIS yan etkilerinden muaf olmak da intravenöz uygulamada üstünlük sağlar (30).

Anabolik Ajanlar:

Osteoporoz tedavisinde esas olarak anti-resorptif ajanlar kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek ve global olarak kemik döngüsünü yavaşlatmaktır. PTH kemik formasyonunu stimüle ederek anabolik etki yapar, stronsiyum ranelat ise kemik rezorpsiyonunu azaltırken formasyonu stimüle eder. Teripeptid olarak da bilinen PTH (1-34) peptidleri apoptozu inhibe edip, hücre çoğalmasını stimüle ederek osteoblast sayısını artırır, aynı zamanda osteoblast aktivitesini de stimüle eder. Aynı zamanda IGF -1 üretimini de stimüle eder, sklerostini azaltır. Kortikal kemikten çok trabeküler kemiğe PTH ve ilişkili peptidlerin etkisi daha belirgindir (31) .

Hastanın kendisinin enjekte ettiği günlük (subcutan) SC 20µg teriparatid uygulaması 21 ay izlendikten sonra vertebral kırık sıklığında azalma ve BMD değerinde artış tespit edilmiş. Vertebral yeni kırık ilaç grubunda % 5, plasebo grubunda %14, yeni vertebra dışı kırık ise ilaç grubunda %3, plasebo grubunda %6 sıklıkta saptanmış olup, histolojik analizde de ilaç grubunda trabeküler kalınlıkta ve sıklıkta artış saptanmıştır . 18 ay sonunda ilaç kesilen grup takip edildiğinde, BMD değeri hızla düşüş gösterdiğinden hemen bifosfanat tedavisine devam etmek gerektiği düşünülmektedir (32).

Stronsiyum ranelat:

Hem osteobalastlara hem de osteoklastlara etkilidir. Osteoblast çoğalmasını, farklılaşmasını ve aktivitesini artırırken, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesi de paralel olarak azaltır. Osteokalsitogenezi düzenleyen osteoprotegerin (OPG) ve RANKL düzeyini de modüle eder. Ancak yine de stronsiyum ranelat rezorpsiyonu azaltmada ve formasyonu stimüle etmede bifosfanatlardan ve teriparatid-den daha az etkindir(33).

Spinal osteoporozu etkisini araştıran SOTİ ve periferik kırıklara etkisi araştıran TROPOS çalışmalarında yemeklerden 2 saat evvel 2 gr oral alınan stronsiyum plasebo ile karşılaştırılmıştır.

3 yıl sonunda yeni vertebral kırıklarda plaseboya göre % 41 azalan SOTİ çalışmasında, TRPO çalışmasında ise yeni kırıkta azalma % 16 olarak bulunmuştur(34).

5 yıla devam eden çalışma sonuçlarında; non-vertebral kırıklarda % 15, vertebral kırıklarda %24, kalça kırığında % 43 azalma bulunurken , güvenlik açısından da 5. Yıl verileri 3. Yılda farklı değildir(35).

Çalışmaya katılanlardan 879 kişi açık olarak 3 yıl daha çalışmaya devam etti ve 8 yıl verilerine bakıldığında kümülatif vertebral kırığı insidansı %13.7 , (orijinal çalışma % 11.5) nonvertebral kırık ise %12.0 (orijinal % 9.6). Bu durumda zaman uzadıkça hastaların daha da yaşlanmalarına rağmen kırıkta artış olmadığı gibi ilacın etkinliği de devam etmiştir. (36)

Yan etkiler ilk 3 ayda bulantı diare, baş ağrısı, dermatiti, egzema gibi plaseboya göre daha sık şikayetler olup, daha sonra bulantı ve diare açısından plaseboya benzerlik gösterir.

Yeni Tedavi Perspektifleri:

RANKL ve PG osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilirler, OPG RANKL ve prekürsörleri ile kompetitif inhibisyona girerek osteoklastların üzerindeki RANK 'a bağlanmasını inhibe etmeye çalışır. Böylece osteoklast prekürsör hücreler inhibe olur, olgun osteoklastların aktivasyonu bloke olur, osteoklast apoptozu indüklendir. Böylece OPG klinik kullanıma uygun bir kemik rezorpsiyon inhibitörüdür. Ama aynı zamanda sitotoksik ligand olan TRAIL ile bağlandığından, TNF ailesinin diğer üyelerine de bağlandığından RANKL a karşı tamamen human bir antikor geliştirildi. Denosumab isimli bu antikor, yüksek afinit ile RANKL' a spesifik olarak bağlanır, RANK ile interaksyonu engeller. Uzun bir yarı ömrü vardır.(1-1,5 ay). Tek doz subkutan uygulama 12 saat gibi kısa sürede etkilidir, belirgin olarak idrarda NTX %80 oranında azalır, ve uzun süre (> 6 ay) kemik inhibisyonu yapar(37). Menopozdan sonra RANKL ekspresyonu artar, östrojen ise OPG yapımını stimüle eder.

Faz II bir çalışmada plasebo ve alendronat le karşılaştırılmıştır. 60mg her 6 ayda bir alan hastalarda alendronate göre daha fazla kemik artışı görülmüştür. Üç yıllık ta-

kipte (FREEDOM çalışması) plasebo ile karşılaştırıldığında yeni vertebral kırık insidansı %68 azalmış olup, vertebral dışı kırık %20, kalça kırığı % 40 azalmış olarak tespit edilmiştir. Alt grup analizde lomber BMD % 9.2 artarken, kalçada %6 arttığı görülmüştür(38).

Yeni (selektive estrogen releasing modulation) SERM ler: Lasofoxifen, arzoxifene, bazedoxifene üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Diğer kemik rezorpsiyon inhibitörleri, katepsin K inhibitörleri, src kinaz inhibitörleri, integrin inhibitörleri, klorid kanal inhibitörleri, ve PTHrPantikorlarıdır.

ÖZET

- Osteoporoz tedavi stratejisinde ilk sırada kalsiyum ve D vitamini suplementasyonu yer almalıdır. Kalsiyum 1000-1200mg / gün, D vitamini 800-1000 IU /gün olmalıdır. 65 yaş üzerinde tüm bireylerde kalsiyum ve D vitamini kullanılmalıdır. Tek başına veya gerekiyorsa diğer tedavilerle kombine olarak verilmelidir.
- (Hormon replasman tedavisi) HRT osteoporoz tedavisinde artık ilk seçenek değildir. Klimakterik yakınmalar belirginse kısa süre ve en düşük dozda tutulmalıdır.
- SERM 'ler düşük BMD' de kırık olsun olmasını engellemek amacıyla düşünülebilir. Meme açısından avantajlıdır, ama risk /yarar oranı iyi hesaplanmalıdır.
- Bifosfonatlar vertebral ve vertebral dışı kalça kırıkları olan osteoporoz hastalarında etkilidir. Yaşlılarda kalça kırıklarına etkinliği önemsenmelidir.
- Teriparatid yüksek risk grubunda düşünülmelidir.
- Stronsiyum ranelat vertebral dışı ve kalça kırıklarında 5 yılda etkinliği gösterilmiştir.
- Bifosfonat ve Stronsiyum ile tedavi edilen hastalarda yıllık BMD takibi önerilir
- SERM kullananlarda takip, kemik döngüsü biyokimyasal göstergeleri ile yapılabilir.
- Antirezorbtif ajanların kombinasyonu önerilmez. HRT klimakterik şikâyetlerle kullanan ve osteoporoz
- Tedavisi gereken bir kadın hastada bifosfonat yanı sıra düşünülebilir.
- PTH ve alendronate birlikte kullanılmamalıdır.
- Risk faktörlerinin modifiye edilmesi önemsenmelidir.
- Denosumab, vertebral, vertebral dışı ve kalça kırıklarında etkili olup, ilk düşünülecek tedavi seçeneği haline gelebilir.

KAYNAKLAR

1. Lane N.Osteoporosis. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases: 2006; 64: (1) 67-71
2. Canalis E.Update in New Anabolic Therapies for Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 2010:95 (4) 1496-1507
3. Gaddy-Kurten D, Coker JK, Abe E, Jilka RL, Manolagas SC. Inhibin suppresses and activin stimulates oste-

- oblastogenesis and osteoclastogenesis in murine bone marrow culture. *Endocrinology* 2002; 143: 74-83.
4. Gazzerro E, Canalis E. Skeletal actions of insulin like growth factors. *Exper Rev Endocrinol Metab* 2006;1:47-56.
 5. Yakar S, Canalis E, Sun H, Mejia W, Kawasima Y, Nasser P et al : Serum IGF-1 determines skeletal strength by regulating sub-periosteal expansion and trait interactions. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1481-1492.
 6. Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Gong J, Cao J et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res* 2009; 24: 578-588
 7. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone* 2008 ; 42:246-249.
 8. INH Consensus Conference 1994 Optimal calcium intake . NIH consensus development panel on optimal calcium intake . *JAMA* 1994;272; 1942-1948.
 9. Deprez X, Fardelloone P. Nonpharmacological prevention of osteoporotic fractures. *Joint Bone Spine* 2003;70:448-457.
 10. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, .Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42
 11. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and colecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308:1081-1082.
 12. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, .Combined calcium and vitamin D 3 supplementation in elderly women:confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk : the Decalys II study. *Osteoporosis Int* 2002;13: 257-264.
 13. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE .Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Eng J med* 1997; 337: 670-676.
 14. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community : randomised double blind controlled trial *BMJ* 2003; 326-469.
 15. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB . Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials: *JAMA* 2005; 292:2257-2264.
 16. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, .Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 914-921.
 17. Bagger YZ, Tanko LB, Aleksanderson P.: Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women to have long -term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34:728-735.
 18. Siris ES, Harris ST, Eastell R .Skeletal effects of raloxifene after 8 years:results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1514-1524.
 19. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E.. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate osteoporosis treatment study groups. *JAMA* 1997; 277:1159-1164.
 20. Black DM, Schwartz AV, Ensrud K.Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment : The Fracture Intervention Trial Long Term Extension (FLEX) *N Engl J Med* 1996; 296:2927-2938.
 21. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ . Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Eng J Med* 1996; 335: 1016-1021.
 22. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML.. Risedronate rapidly reduces the risk of nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;74: 129-135.
 23. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C .Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res* 2004; 19: 1241-1249.
 24. Reginster JY, Adami s, Lakatos P, .Efficacy and tolerability of once monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis. 2 year result from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:654-661.
 25. Cranney A, Wells GA, Yetisir E .Ibandronate for prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 291-297.
 26. Boonen S, Vanderschueren D, Venken K .Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates; enhanced efficacy by compliance : *J Intern Med* 2008; 23: 544-551.
 27. Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 2009; 122: 22-32.
 28. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systemic review and meta-analysis. *Drug Safety* 2009; 32:219-228.
 29. Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K .Renal safety of annual zoledronic acid infusion in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney* 2008; 74:641-648.
 30. Cotte FE, Fardollone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly or weekly oral bisphosphonates in women osteoporosis. *Osteoporosis Int* 201;21:145-155.
 31. Canalis E, Guistina A, Bilezikian JP. Mechanism of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:905-916.

32. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA .Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 962-970.
33. Bonne LY, Chabadel A, Altel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008; 42: 129-138
34. Meunier PJ, Roux C, Seeman E. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-468.
35. Reginster JY, Spector T, Badurski J. A short term run-in study can significantly contribute to increasing the quality of long term osteoporosis trials. *Teriparatide phase III program Osteoporos Int* 2002; 13: 30-38
36. Reginster JY, Sawicki A, Roces-VAreola. Strontium ranelate: 8 efficacy on vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002;19:131-132.
37. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL in postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2004;19:1059-1066.
38. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361;756-765.