

## OSTEOPOROZUN MEDİKAL TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE YAN ETKİLERİ

### Drugs Used for Medical Treatment of Osteoporosis and Their Side Effects

Nursel DOĞANYİĞİT KUZAN (0000-0002-5313-5633), E Dilek KESKİN(0000-0001-5300-6391)

#### ÖZET

Osteoporoz tedavisinde antirezorbtif ve anabolik ajanlar olmak üzere geniş bir aralıkta ilaç grubu vardır. Tedavinin amacı, kemik formasyonunu arttırmak ve aşırı kemik rezorpsiyonunu önlemektir. Postmenopozal osteoporoz ve diğer metabolik kemik hastalıklarında bifosfonatlar en yaygın kullanılan ilaçlardır. Bu nedenle Bifosfonat (BF) yan etkilerine geniş yer verilip, kullanılan diğer osteoporoz ilaçlarından olan Denosumab ve Teriparatid yan etkilerinden ve yakın takibinden detayları ile bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler;** *Osteoporoz; Kırık; tedavi; Yan etki*

#### ABSTRACT

A wide range of medications including both antiresorptive and anabolic agents are available in the medical treatment of osteoporosis. The aim of treatment is to increase bone formation and to inhibit excessive resorption. Bisphosphonates are the most commonly used drugs in postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. Therefore, the side effects of bisphosphonate (BF) will be discussed extensively, also the side effects and close monitoring of Denosumab and Teriparatide will be indicated in details.

**Keywords:** *Osteoporosis; Fracture; treatment; Side effect*

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim  
Dalı

Nursel DOĞANYİĞİT KUZAN, Dr.  
E Dilek KESKİN, Prof.Dr.

#### İletişim:

Dr. Nursel DOĞANYİĞİT KUZAN  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim  
Dalı  
Tel: +90 (506) 704 61 64  
e-mail:  
nurselganyigit@gmail.com

Geliş tarihi/Received:01.11.2018  
Kabul tarihi/Accepted: 25.07.2019  
DOI: 10.16919/bozoktip.477176

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):248-55  
Bozok Med J 2020;10(1):248-55

## GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır (1,2).

Tanı alan hastaların medikal tedavisinde antirezorptif ve anabolik ajanlar olmak üzere geniş bir aralıkta ilaç grubu bulunmaktadır. Osteoporoz tedavisine güncel yaklaşımda; kırık riskini azaltmak için ilk seçenek antirezorptif ilaçlardır (1). Anabolik ajanlar genellikle şiddetli osteoporozu olan hastalarda önerilir. Her iki gruptaki ilaçların da başta gastrointestinal sistem, çene osteonekrozu (ÇON), patolojik kırık olmak üzere çok sayıda yan etkileri mevcuttur. Derlememizde en sık kullanılan ilaçlar olarak antirezorptif ajanlardan bifosfonatlar, denosumab ve raloksifen; anabolik ajanlardan teriparetidin yan etkileri ele alınacaktır (3,4).

## BİFOSFONATLAR

Bifosfonatlar (BF), genelde iyi tolere edilen, güvenilir ilaçlar olmalarına rağmen ilaç alımını takiben bazı hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) ve böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri ve influenza benzeri, akut faz reaksiyonu izlenebilmektedir. İntravenöz (İV) Zoledronik asit uygulanan hastalarda atriyal fibrilasyon tanımlanmış ancak takip eden çalışma ve analizlerde BF ile ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır. Aynı şekilde BF kullanımı ile çene osteonekrozu (ÇON), özofagus kanseri ve atipik femur kırığı arasında olası düşük riskli bir ilişki bulunmaktadır. Ancak bu yan etkilerin net olarak belirlenmesi için çok merkezli prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (3,5,6). Kemik yıkımının güçlü inhibitörleri olan BF'lar etkilerini osteoklast (kemikte yıkımı gerçekleştiren hücreler) aktivitesini ve sayısını azaltarak gösterirler. Taşıyıcı lipitlere düşük affiniteleri ve hücreler arası geçişi engelleyen negatif polariteleri nedeniyle barsaklardan emilimleri düşüktür ve oral alınan dozun ancak %0,6-%3'ü emilir. Kısa sürede plazmadan temizlenen BF'ların %50'si kemiklerde yoğunlaşır. Diğer dokulara geçişleri düşük olduğundan yan etki potansiyelleri de düşüktür. Plazmada kalan diğer kısım metabolize olmadan idrar yoluyla atılır. BF'ların vücutta yarılanma ömürleri oldukça uzundur, örneğin alendronatın insanlarda terminal

yarı ömrünün on yılı aştığı hesaplanmıştır ve bu durum alendronatın ilaç kesilmesinden sonra bile kemiklerden salınımının devam ettiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde Alendronatın 3-10 yıl, risedronatın 3-5 yıl, ibandronatın 3 yıl süreli kullanımı sonrası oluşan yan etkilerin ve ilaç bırakma oranlarının plasebo ile benzer olduğu gösterilmiştir (7,8). HORIZON çalışmasında Zoledronik asitin 3-6 yıl kullanımı değerlendirilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Zoledronik asit kullanan grupta yan etki görülme sıklığı plasebo grubundan daha yüksek bulunmuş olsa da ilaç bırakma oranları arasında plasebo grubu ile fark gösterilememiştir (7). Farklı BF'ların etkinlik ve güvenilirlik yönünden birebir karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır, MOTION çalışmasında ise haftalık 35 mg alendronat ile aylık 150 mg ibandronat kullanımı karşılaştırılmış, influenza benzeri hastalık gibi kısa süreli olayların ibandronat grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir (8,9,10). Bifosfonatlar kullanımı sırasında subtorakanterik veya diafizal kırıklar, ÇON, influenza benzeri semptomlar, eklem veya kas ağrıları, atriyal fibrilasyon, renal ve gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonları, özofagus kanseri ve oküler inflamasyon gibi yan etkiler görülebilir. Atipik Femoral Kırık

Bifosfonat kullanan hastalarda atipik femoral ve diafizal kırık vakaları bildirilmiştir, ancak BF kullanımı ve kırık gelişimi arasındaki ilişki net değildir (11,12). Klinik pratikte kırık gelişmesinden birkaç ay önce başlayan kalça bölgesinde ağrı şikayeti olabilir. Genellikle hastalarda kırığa neden olabilecek travma öyküsü bulunmaz ve bazı olgularda bilateral kırıklar gelişebilir. Radyolojik görüntüde kortikal hipertrofinin olduğu bölgede unikortikal ayrılma ile birlikte basit transvers veya kısa oblik kırık izlenir (13). Boonen ve arkadaşları Danimarka'da 16.000 kalça kırığı olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında subtrokanterik kırıkların, alendronatın yan etkisi olmasından çok, osteoporozun sonucu olarak ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir (14). Somford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 3 yıl boyunca 3412 kalça kırığı olan hastayı değerlendirmişler, bunlardan 50 yaş üstünde olanlarının sadece %1'inde subtrokanterik kırık olduğu ve bunların da %90'ının kırık olduğu dönemde alendronat kullanmadığını tespit etmişlerdir (15).

Bildirilen olgularda diabetes mellitus, kronik steroid kullanımı, aynı tarafta kalça veya dizde ciddi osteoartrit gibi diğer predispozan faktörlerin de olması nedeniyle kırıkların etyopatogeneizde alendronat sorumlu tutulamamıştır. FIT, FLEX ve HORIZON-PFT gibi uzun süreli BF kullanımı ile ilgili çalışmaların retrospektif değerlendirilmesinde de 10 yıl BF kullanan kadınlarda subtrokanterik ve diafizal kırıkların nadiren ortaya çıktığı ve kırıkların BF ile ilişkilendirilmesinin mümkün olmadığı bildirilmiştir (7). Bifosfonat kullanımı ile atipik femoral ve diafizal kırık arasındaki ilişki net olarak ortaya konamasa da, günlük pratiğimizde 3-5 yıllık BF tedavisi sonrası hastalar yeniden değerlendirilmeli ve gereklilik halinde ilaç kullanımına ara verilmelidir. Hastaların rutin kontrolleri sırasında kalça ve kasık ağrısının sorgulanmalı, şüphe duyulması halinde radyografi çekilmesi ileri tetkikler ile kırıkların erken dönemde fark edilmesi sağlanmalıdır.

#### **Çene Osteonekrozu**

Bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu (ÇON), osteoporoz tedavisinin de yaygınlaşmasıyla giderek artan klinik öneme sahiptir. Çene osteonekrozu oral kavitede en az 8 haftadır devam eden nekrotik kemik varlığı ile karakterize, oral veya perioral bölgede yumuşak doku şişliği, ağrı, kanama, pürülan akıntı ve fistülleşme, halitozis (ağız kokusu), alt dudakta parestezi ve diş kaybı ile kendini gösteren klinik bir tablodur (16). Normal popülasyonda ÇON görülme sıklığı yılda 1/100,000'in altındadır. Bu rakam BF kullanan onkolojik hastalarda %2 -11, osteoporozlu olgularda ise 1/10,000 -1/100,000 arasında değişmektedir (17). İnvazif dental tedavi, yüksek doz İV BF tedavisi alan onkolojik, kemoterapi ve immunsupresyon uygulanan hastalar, periodental hastalıkları, AIDS olanlar ve sigara kullananlar ÇON gelişimi için riskli grupta yer almaktadırlar. Postmenapozal osteoporoz tedavisi için BF kullanan hastalarda ise görülme sıklığı çok daha düşüktür.

Postmenapozal osteoporozda Alendronat, risedronat ve ibandronat tedavisi ile ilgili yapılan hiçbir klinik çalışmada ÇON olgusu bildirilmemiştir. Yaklaşık 8.000 olgu ile yapılan HORIZON çalışmasında ise hem zolendronik asit hem de plasebo grubunda sadece birer olguda ÇON ile uyumlu semptom ve bulgular

ortaya konmuştur ve uygun tedavi sonrası klinik tablo düzelmiştir (18). Osteoporoz tedavisinde kullanılan dozlarda BF kullanımı ile ÇON arasındaki ilişki, prospektif kontrollü çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle henüz açıklığa kavuşturulamamış olsa da klinisyenlerin BF tedavisi öncesi oral yakınmaları sorgulaması, son bir sene içinde diş hekimi muayenesi yaptırmamış olgularda tedbirli davranması önerilebilir. Bifosfonat kullanan olgularda dental cerrahi planlanması halinde 3 ay önce BF'ların kesilmesi ve oral mukoza tamamen iyileştikten sonra tekrar ilaca başlanması, hastaların ağız bakımı için eğitimi almaları önerilmektedir (19). Ancak, dental cerrahi ÇON gelişiminin önlenmesi için antirezorptif tedaviye ara verilmesi veya bekleme periyodunun ne kadar olması gerektiğine dair elimizde yeterli kanıt mevcut değildir. Bifosfonatların kesilmesinin ÇON gelişim riskini azaltmayabileceği bununla beraber osteoporoz tedavisinin sonuçları üzerinde olumsuz etkisi olabileceği belirtilmiştir. Zira hangi hastada ÇON gelişeceğini belirleyen geçerli bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Ancak önemli risk faktörleri olan hastalarda BF tedavisinin kesilmesinin gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Sigara kullanımının bırakılması, alkol alınımının sınırlandırılması, oral hijyenin korunması ve düzenli diş hekimi kontrolü ÇON riskinin azaltılmasında uygulanabilecek optimal yaklaşımlardır. Sonuç olarak BF tedavisine devam edilmesinin yararları ve zararları bireysel olarak değerlendirilmelidir (20).

#### **Gastrointestinal Yan Etkiler ve Özofagus Kanseri**

Klinik pratikte oral BF kullanan hastalarda en sık karşılaşılan sorular GİS ile ilgilidir. Bifosfonatların GİS'ten çok az miktarda emilmesi yüksek miktardaki BF'ların GİS mukozası ile temas etmesine neden olur. Mukozal irritasyon bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü ve dispepsi gibi istenmeyen etkilere yol açabilmektedir. Literatürde oral BF kullanımının plasebo ile karşılaştırılan çok merkezli prospektif randomize çalışmalarda BF kullanımı sonucu karşılaşılan GİS problemlerin plasebo ile benzer oranda olduğu tespit edilmiştir (21).

FİT çalışmasında alendronat ve plasebo, VERT çalışmasında ise Risedronat ve plasebo alan hasta grupları karşılaştırılmış ve GİS yan etki açısından fark bulunmamıştır (7). HORIZON çalışmasında ise İV

zoledronik asit ile plasebo alan gruplar karşılaştırılmış bulantı, kusma, ishal, üst abdominal ağrı ve dispepsi gibi GİS yan etkilerin zoledronik asit grubunda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (7,22). Daha nadir görülen ancak ciddi seyirli özofajiyal ülserasyonun oral pamidronat ve alendronat kullanımından sonra daha sık görülmektedir (23). Diğer nadir ve mortaliteye neden olabilecek komplikasyon olan ise özefagus kanseridir. 1995-2008 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde özofagus kanseri gelişmiş olguların taranması sırasında 21 olguda ise özefagus kanseri gelişiminden sorumlu ilacın alendronat olduğu, 2 olguda ise özofagus kanseri gelişimine uygun prekanseröz doku tespit edilmiştir. Yine aynı yayında Avrupa ve Japonya'dan bildirilen olgular değerlendirilmiş 31 olguda Barrett özofagus gibi risk faktörleri tespit edilmiş olsa da tüm vakalar için ortak risk faktörleri belirlenememiştir. Bazı vakalarda ise tanı konmasından yaklaşık 6 ay önce başlanan alendronatın kanser gelişim sürecine etkisi tartışılmaktadır (24). İngiltere'de yapılmış başka bir çalışmada ise; 1995-2005 yılları arasında özofagus, mide ve kolorektal kanser tanısı almış sırasıyla 2954, 2018 ve 10641 olgu incelenmiş ve yaşlı popülasyonda %1 olan özofagus kanserinin 5 yıllık insidansının oral BF kullanan kişilerde, %2'ye yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu riskin yaklaşık 5 yıl kullanımdan sonra daha da arttığı bildirilmiştir. Ancak diğer GİS kanserleriyle ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle BF'lar özofagus hastalığı ya da disfajisi olan hastalarda BF kullanımından kaçınılması önerilmektedir (25).

#### **Renal Yan Etkiler**

Bifosfanatların vücutta eliminasyona uğramadan, glomerüler filtrasyon ve proksimal tübuler sekresyon yoluyla böbreklerden atılırlar. İntravenöz tedavilerde erişilen yüksek BF kan konsantrasyonları, akut renal sorunlara yol açabilir. Oral BF'ların terapötik dozlarında bu etkiye rastlanmamıştır. Ancak kreatinin klirensi 30 ml/dk'dan düşük vakalarda, BF tercih edilmemesi uygundur (26). Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda renal yan etkiler bakımından alendronat, risedronat ve ibandronatın plasebo ile benzer olduğu bildirilmiştir (27). Zoledronik asitin osteoporoz tedavisinde kullanımı ile 9 ila 11. günlerde hafif ve geçici serum kreatinin yüksekliği izlenebildiği ve kreatin yüksekliğinin kalıcı olmadığı, renal yan etkilerin plasebo ile benzer olduğu

bildirilmiştir. Fakat zoledronik asitin yüksek doz kullanımını gerektiren; metastatik kemik hastalıkları, maligniteye bağlı hiperkalsemi gibi durumlarda, renal sorunlar ile birlikteliği mevcuttur.

Tedavi öncesi böbrek fonksiyon testlerinin yapılması, ilaç infüzyonunun uzun sürede yapılması ve uygun doz ayarlamaları ile renal yan etki gelişme olasılığı minimuma indirilebilir (28).

#### **İnfluenza Benzeri Semptomlar**

Yüksek ateş, titreme, miyalji ve artralji gibi özellikle pamidronat, zoledronik asit ve ibandronatın İV kullanımı ile ilişkilendirilen kısa süreli akut faz reaksiyonları ortaya çıkabilir. (29). Semptomlar infüzyondan 28-36 saat sonrasına kadar görülebilir de 2-3 gün içinde kendiliğinden geçer. Tekrarlayan infüzyonlarda ise bu tip semptomların görülme sıklığı ve şiddeti azalır. Tedavi öncesi Asetaminofen kullanımı semptomların ortaya çıkışını önleyebilir ya da kısaltabilir.

#### **Kemik, Eklem veya Kas Ağrıları**

Bifosfonat tedavisine başlandıktan günler, aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilen, influenza benzeri semptomlarla bir arada olabilen ancak her zaman birliktelik göstermeyen eklem ve kas ağrıları tedavinin kesilmesinden sonra tamamen düzelebilir veya yavaş bir iyileşme izlenebilir. İyileşme sonrasında herhangi bir BF kullanımı semptomların yeniden başlamasına neden olabilir.

#### **Atriyal Fibrilasyon**

Atriyal fibrilasyon (AF) yaşlı popülasyonda görülen en sık aritmi türüdür. Etiyolojisinde ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi çeşitli risk faktörlerinden bahsedilebilir. Hastaların BF öncesi dikkatlice sorgulanması ve EKG çekilmesi gereklidir. FIT çalışmasında, alendronat ile plasebo grubu kıyaslandığında ciddi AF görülme sıklığının alendronat grubunda, plaseboya göre daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Risedronat ile yapılan 15 bin vakanın izlendiği faz 3 çalışmasında AF ile ilişki bulunmamıştır (30). İbandronatın da AF insidansını arttırmadığını gösteren veriler mevcuttur. Bu bilgilere dayanarak BF'lerin AF gelişimi açısından muhtemel risk faktörü olmadığı söylenebilir. Yine de tüm ilaçlarda olduğu

gibi klinisyenler her osteoporozlu olguyu komorbid durumları dikkate alarak aritmi yönünden incelemeli ve BF tedavisi verirken dikkatli olmalıdır.

### Oküler İnflamasyon

Oküler inflamasyon BF kullanan hastalarda nadiren rastlanan bir komplikasyondur. Bifosfonatların konjunktivit, irit, episklerit, sklerit ve üveit gibi çeşitli oküler inflamasyonlarla birlikteliğini gösteren oldukça az sayıda yayın mevcuttur. Ancak oral BF ile kıyaslandığında IV uygulamalarda daha sık ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Genellikle spesifik bir tedavi gerektirmeyen ve BF tedavisine devam edilirken iyileşen semptomlar için anti enflamatuvar bir göz damlası kullanılması yeterli olmaktadır. BF tedavisi sırasında nadiren üveit ve sklerit gibi ciddi oküler yan etkiler gelişebilir, tedaviye ara verilmesi gerekebilir.

### DENOSUMAB

Denosumab, RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur. Denosumab, kemik mikro çevresindeki öncü hücrelerin olgun osteoklastlara farklılaşmasını, osteoblast fonksiyonunu ve osteoklastların yaşam sürelerini azaltmaktadır. Denosumab, diğer osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş ya da o tedavileri alamayan yüksek kırık riskine sahip, osteoporotik kırık öyküsü olan ya da kırık için çoklu risk faktörüne sahip postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavisinde tercih edilmektedir (31). Bu endikasyon için onaylanmış dozu 6 ayda bir subkutan (SC) 60 mg'dır. Denosumab ayrıca, yüksek kırık riskine sahip erkeklerde, meme kanserli aromataz inhibitör tedavileri alan kadınlarda ve gonadotropin azaltıcı hormon tedavileri alan prostat kanserli erkek hastalarda kemik kütlelerini arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Yine dev hücreli kemik kanseri tedavisinde 120 mg'lık preparatı mevcuttur. Denosumab'ın 60-90 yaşları arasında 7808 osteoporozlu kadında vertebra, vertebra dışı ve kalça kırığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı Faz III FREEDOM çalışmasında; yüksek risk grubundaki hastalarda kalça kırığı riskinin azaldığı, 36. ay sonunda Denosumab ile vertebral kırık riskinin %68, non-vertebral kırık riskini %20 azaldığı tespit edilmiştir. FREEDOM uzatma çalışmasında ise üç yıl denosumab alan grup üç yıl daha tedaviye devam etmiş, üç yıl

plasebo alan gruptaki hastalar da çapraz geçiş ile üçüncü yıl sonunda denosumab tedavisine başlamıştır. Altı yıl denosumab alan grupta kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlendirilmiş lomber omurgada %15.2, total kalçada %7.5 artmış, plasebo grubundan çapraz geçiş yaparak, üç yıl denosumab alan grupta ise lomber omurgada %9.4, total kalçada %4.8 artış bulunmuştur. Sonuç olarak her iki grupta da tüm vücut KMY değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (32).

Denosumab, tedavisi sırasında hipokalsemi, ÇON, atipik femur kırığı gibi yan etkiler izlenebilir. Çalışma süresince uzun dönem izlenen hastalar arasında 6 olguda ÇON, bir olguda atipik femur kırığı görülmüş ve denosumab genel olarak iyi tolere edilmiştir. Denosumab, BF ile karşılaştırıldığında kemik mineral dokusuna bağlanmaması, uygulama kolaylığı ve böbrekten elimine olmaması nedeniyle tercih edilebilir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği, atriyal fibrilasyon gibi BF kullanımının mümkün olmadığı olgular ve yaşlı hasta grubunda uygun bir tedavi seçeneğidir (33). Ancak, renal yetmezliği olan olgularda hipokalsemi riski göz önünde bulundurulmalıdır.

### Hipokalsemi

Denosumab tedavisi öncesinde kanda total ve iyonize kalsiyum düzeyi belirlenmeli, hipokalsemi varsa replasman yapıldıktan ve durum düzeldikten sonra denosumab tedavisine başlanmalıdır. Hipokalsemili olgularda yorgunluk, anksiyete, hafızada zayıflama ve depresyon sıktr. İrritabilite, perioral parestezi, el ve ayaklarda karıncalanma, spontan ya da latent tetani bulguları saptanabilir. Latent tetaninin klinik bulguları, Chvostek ve Trousseau belirtisidir. Tetaninin ise tipik bulgusu karpopedal spazmdır. Ayrıca laringospazm, fokal ya da generalize nöbetler de görülebilir. EKG'de QT süresi uzar, repolarizasyon gecikir. Kalp hastalığı olanlarda dirençli konjestif kalp yetmezliği gelişir (34).

### RALOKSİFEN

Raloksifen, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM)'dür. Kemik üzerinde östrojen agonisti etkisi gösterir. Raloksifen, postmenopozal osteoporozun önleme ve tedavisi için onay almıştır. 60 mg tab/gün dozunda kullanılmaktadır. Meme kanseri yönünden

yüksek riskli postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde azalma görülmektedir (35). Vertebral kırıklardaki etkinliği MORE çalışmasıyla gösterilmiştir ve vertebral kırık riskinin %40 oranında azaldığı ve vertebral KMY'de %2-3'lük bir artış sağladığı tespit edilmiştir. Raloksifen non vertebral ve kalça kırık riskini azaltmada ise etkisiz bulunmuştur (36,37). Raloksifen, venöz tromboembolik hastalık riskinde 3 kat artışa neden olmaktadır. Bu nedenle, venöz tromboemboli öyküsü olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Diğer yan etkileri ise sıcak basmaları, gece terlemeleri gibi menopozal semptomlarda artış ve bacak kramplarıdır.

### TERİPARATİD

Teriparatid (recombinant human Paratiroid hormon (PTH) FDA tarafından, postmenopozal osteoporoz, glukokortikoid osteoporozu ve erkek osteoporozunda, diğer tedavilere yanıt vermeyen ya da hipogonadizme bağlı osteoporoz gibi yüksek risk oluşturan durumlar için onay almıştır (38). Teriparatid tedavisi öncesinde PTH ve D vitamini düzeyi ölçümü zorunludur. Tedaviye başlamadan önce, hastalarda hiperparatiroidizm ve osteomalazi olmadığı belirlenmelidir. İki yıldan daha uzun kullanımlarda güvenilirlik ve etkinliğinin bilinmemesi nedeniyle daha uzun süre kullanılmaz. Bu endikasyonlar için onaylı dozu 20 mcg SC injeksiyon 1x1/gün şeklindedir. Kullanım süresi değişik ülkelerde 18-24 ay arasında değişmektedir (39). Neer ve arkadaşlarının çalışmasında Teriparatid kullanımı sonucu vertebral kırık riski %65- 69, non-vertebral kırık riskinin ise %53-54 azaldığı saptanmıştır. Teriparatid ile vertebra, femur boynu ve total vücut KMY'de artış sağlanmış ve ilaç iyi tolere edilmiştir (40). Teriparatid kullanımına bağlı bulantı, ortostatik hipotansiyon ve bacak krampları, hiperkalsemi alerjik reaksiyonlar, ürtiker, baş ağrısı, Gİ semptomlar farenjit ve hayvan çalışmalarında saptanan osteosarkomdur.

### Hiperkalsemi

Teriparatid kullanımı sonrasında geçici hiperkalsemi nadiren izlenir, genellikle hafif, asemptomatik seyredir. Hiperkalsemi bulguları: Anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi, konstipasyon, pankreatit, Letarji, hipotoni, reflekslerde azalma, konsantrasyon azalması, EKG'de PR mesafesinde uzama, QT intervalinde, kısalma, bradikardi, aritmi, senkoptur. Hastalarda bu

bulguların varlığı dikkatlice takip edilmelidir (41,42,43).

### Ortostatik Hipotansiyon

Teriparatid kullanımı sırasında ilk birkaç dozda görülür. Hastaların ilaç uygulaması sonrasında yatar durumda geçmesi tavsiye edilir.

### Osteosarkom

Teriparatid ile yapılan rat çalışmalarında osteosarkoma yol açtığı tespit edilmiş ve bu durum prospektüste "black box" olarak ifade edilmiştir. Rat çalışmalarında kullanılan dozlar, insan çalışmaları ile karşılaştırıldığında ilaç dozu 3-58 kat yüksektir ve ratlarda ömür boyu ilaç verilmiştir (44,45). Daha sonra devam edilen rat çalışmalarında insanlarda kullanılan dozun 3 katına kadar ilaç verildiğinde böyle bir yan etki görülmediği ortaya çıkmıştır (46). Osteosarkom riskinin olduğu Paget hastalarında, epifiz açıklığı devam edenlerde, kemiğe radyoterapi verilmiş olanlarda, kemik spesifik alkalen fosfataz artışının açıklanamadığı durumlarda Teriparatid kullanımı kontrendikedir. Osteosarkom gelişme olasılığı yetişkinlerde 1/250000 kadardır. Teriparatid, primer hiperparatiroidizm ve tedavi edilmemiş sekonder hiperparatiroidizm durumlarında da kullanılmamalıdır.

### SONUÇ

Osteoporoz ciddi ölçüde sosyal yük ve ekonomik maliyetin ortaya çıkmasına neden olan önemli bir hastalıktır (47,48). Osteoporoz tedavisinde yer alan ilaçların kullanımı sırasında nadir rastlansa da ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Bu nedenle tedavi planlanırken her olgunun bireysel olarak değerlendirilip, komorbid hastalıklar ve ilaç yan etkileri bakımından sorgulanması, kar-zarar oranını dikkate alarak tedavinin kişiye özel planlanması uygundur.

### KAYNAKLAR

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
2. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013, Maturitas 75 2013; 392-396
3. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. Ther Clin Risk Manag 2010;21:325-43.

4. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators). Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3609-3617.
5. Black DM, Cummings SR, Karf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41
6. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-6.
7. Miller PD: Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of osteoporosis; In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ editors. *Osteoporosis 3.* Ed vol 2 ch 74. Elsevier American Pres, San Diego USA; 2008. p. 1725-41.
8. Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis-optimizing efficacy in clinical practice. *Clin Interv Aging* 2008;3:279-97.
9. Miller PD, Epstein S, Seddarati F, Reginster JY. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:207-13.
10. Emkey R, Delmas PD, Bolognese M et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the monthly oral therapy with ibandronate for osteoporosis intervention (MOTION) study. *Clin Ther* 2009;31:751-61.
11. Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporosis Rep* 2010;8:34-9.
12. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
13. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
14. Boonen A, Wakefield D, Huntjens K, van Helden S, Geusens P. The prevalence of subtrochanteric fractures in patients older than 50 years presenting with a clinical vertebral or non-vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2008;23.
15. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009;24:1736-40.
16. Wimalawansa SJ. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:491-512.
17. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010.
18. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
19. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* 2008;35:1391-7.
20. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479-91
21. Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporosis Int* 1994;4:320-2.
22. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. For HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22
23. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
24. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360:89-90.
25. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010.
26. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res.* 2007;22:5038.
27. Lawson MA, Xia Z, Barnett BL et al. Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010;92:149-55.
28. Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid pausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:712-3.
29. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-46.
30. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8.
31. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al (AMG Bone Loss Study Group). Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222-229.
32. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al (FREEDOM Trial). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2009;361:1914]. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.
33. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al (AMG Bone Loss Study Group). Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222-229.
34. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi

- Kılavuzu, Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Eylül 2016
35. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al (Raloxifene Use for the Heart [RUTH] Trial Investigators). Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125-137.
  36. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation [MORE] Investigators). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA.* 1999;282:637-645.
  37. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al (Continuing Outcomes Relevant to Evista [CORE] Investigators). 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.
  38. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2014 Issue, Version 1, Release Date: April 1, 2014.
  39. AACE postmenopausal osteoporosis guidelines. *Endocr Pract*, Vol:16 (Suppl 3):1-37, November/ December 2010
  40. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-1441.
  41. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, consultant, Cipriani C, The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015;350:h2723.
  42. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia; pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (Ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 176-189.
  43. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones* 2009;8:83-95.
  44. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30:312-321.
  45. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol.* 2004;32:426-438
  46. Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, Benjamin RS, Ludwig JA. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos Int.* 2010;21:1041-1045.
  47. Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:186-91.
  48. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, Rizzoli R. On behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.