

Osteoporozda Medikal Tedavi ve Yeni Seçenekler

Medical Treatment and Osteoporosis New Options

Öz

Osteoporoz kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize oldukça yaygın kas iskelet sistemi hastalığıdır. Tedavide amaç; kırıkların önlenmesi, kemik mineral yoğunluğunun artırılması, kırıklara bağlı deformitelerin azaltılması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan birçok ilaç vardır. Önemli olan doğru hastada ideal ilaç seçmektir.

Absract

Osteoporosis is a very common musculoskeletal disease characterized by an increase in bone fragility. The purpose of treatment is; prevention of fractures, increase of bone mineral density, reduction of fractures-related deformities and increase of quality of life. There are many drugs used in the treatment of osteoporosis. The important thing is to choose the ideal medicine in the right patient.

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır (1). Amerika birleşik devletlerinin verilerine göre 9 milyondan fazla yetişkinin osteoporoz tanısı aldığı, 48 milyondan fazla yetişkinin de osteoporoz için riskli grupta olduğu (t score <-1,0) belirtilmiştir(2). 2012 yılında yayınlanmış ülkemiz verilerini içeren FRAKTÜRK çalışmasında 50 yaş üstü insanların %50'sinde osteopeni, %25'inde ise osteoporoz saptanmıştır(3).Dünyada ve ülkemizdeki verilerden de anlaşıldığı gibi OP en yaygın görülen kas iskelet sistemi hastalığı olup, büyük bir halk sağlığı problemidir(4).

OP'da tedavinin amacı; kırıkların önlenmesi, kemik mineral yoğunluğunun stabilize edilmesi ya da artırılması, kırıklara bağlı deformitelerin azaltılması, yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Hastanın özelliklerine göre tedavide nonfarmakolojik tedavi , farmakolojik tedavi ya da her iki tedavinin kombinasyonu tercih edilebilmektedir.

50 yaş üstü kadın ve erkeğin tedavisini gerektiren durumlar(5).

1)Kalça kırığı ya da vertebra kırığı olan hastalar (klinik olarak ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan)(T skoru bu hastalarda önemsizdir)

2)Femur boynu, total kalça, lomber vertebralarda T skoru ≤ -2.5 olması

3) Düşük kemik kütlesi (femur boynu veya lomber vertebralarda $-1,0 \geq T \text{ skor} \geq -2,5$) olan, FRAX'a göre 10 yıllık kalça kırığı riski %3'ten fazla veya osteoporozla bağlı 10 yıllık majör kırık riski %20'den fazla olan hastalarda medikal tedavi başlanmalıdır.

Tedavide Kullanılan İlaçlar

OP tedavisinde FDA'nın onayladığı ilaçlar (5).

1)Bisfosfonatlar (alendorunat, alendronat+D, ibandronat, risedronat, zoledronik asit)

2)Kalsitonin

3)Östrojenler (östrojen ve/veya hormon tedavisi)

4)Östrojen agonist/antagonisti (Raloksifen)

5)Doku selektif östrojen kompleks (konjuge östrojenler/bazedoksifene)

6)Paratiroid hormonu (1-34) (teriparatid)

Uzm. Dr. Tuğba AYDIN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon SUAM

Yazışma Adresleri /Address for

Correspondence:

Uzm. Dr. Tuğba AYDIN

İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi, Bahçelievler, İstanbul

Tel/phone: +90 212 496 50 00

E-mail: drtuğbaaydin@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Osteoporoz, medikal tedavi

Keywords:

Osteoporosis, medical treatment

Geliş Tarihi - Received

13/03/2019

Kabul Tarihi - Accepted

15/04/2019

7)RANKL inhibitörü (denosumab)

FDA onaylı bu ilaçların antifraktür etkileri ile ilgili çalışmalar postmenapoz osteoporoz hastalarında yapılmıştır. Glukokortikoide bağlı osteoporozda ve erkek osteoporozunda kırık azaltma ile ilgili çalışmalar limitlidir. Ek olarak bu çalışmalar sıklıkla kırığı olan ya da osteoporotik olan hastalarda yapılmıştır.

FDA onaylı olamayıp OP tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ise şöyledir(5):

- 1)Kalsitrol
- 2)Genistein
- 3)Diğer bisfosfanatlar (etidronat, pamidronat, tiludronat)
- 4)PTH
- 5)Sodyum florid
- 6)Stronsiyum ranelat
- 7)Tibolon

1)Bisfosfonatlar

Günümüzde osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan ilaç olan bisfosfanatlar 1990'lü yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar. Osteoklast aktivitesini azaltarak antirezorptif etki gösterirler (7). Osteoporoz hastalarındaki öneri düzeyi level 1a ve level 1b dir. Oral bisfosfanatlar 1 bardak su ile sabah açken kullanılır. En az 30 dakika boyunca yemek yenmez, başka ilaç ya da su içilmez (7). Alendronat ve risedronat için 30 dakika, ibandronik asit için 1 saat hasta uzanmamalıdır. Anatomik ya da fonksiyonel özafagus anomalilerinde (akalazyza, striktür, dismotilite...), potansiyel GİS malabsorpsiyonuna neden olan hastalıklarda (çöliak, crohn, infiltratif bozukluklar, gastrik bypass...) oral yol tercih edilmemelidir (7).

Bisfosfanat tedavisi sonrası serum kalsiyum konsantrasyonu azalabileceği için tedavi öncesi hipoparatiroidi, D vitamini ve kalsiyum eksikliği olan hastalar tespit edilmelidir. Tedavi öncesi D vitamini ve kalsiyum eksikliği giderilmelidir. Ek olarak bisfosfanatların serum D vitamini seviyesinin 33 ng/ml'den fazla olduğunda daha etkili olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (8)(9).

IV ya da yüksek doz oral nitrojen içeren bisfosfanat kullanımlarında ilk dozda %30'dan fazla hastada akut faz reaksiyonu gelişebilir. Bu reaksiyon ateş, kas ağrısı (grip benzeri sendrom) ile karakterizedir. Tedaviden 1-2 saat önce verilen asetaminofen ile bu semptomlar azaltılır(7).

İlaç duyarlılığı ya da hipokalsemi varlığında bisfosfanatlar kontrendikedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda risedronat ve ibandronat için GFR <30 ml/min, alendronat ve zoladronik asit içinde GFR<35 ise kontrendikasyon vardır(7).

Çene osteonekrozu ya da atipik femur kırıkları bisfosfanat kullanımı ile ilgili çok nadir görülen başka güvenlik endişeleridir(7). Çene osteonekrozu yüksek doz bisfosfanat tedavisi alan kanserli hastalarda görülmektedir. Osteoporoz tedavisi hastalarında oldukça nadirdir (1/10,000-100,000). 2014 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasyal Cerrahi Derneği önerilerine göre önlem olarak 4 yıldan uzun süre bisfosfanat tedavisi kullanan hastalarda ağız içi girişimlerden 2 ay önce bisfosfanat tedavisi kesilmesi önerilmektedir.

Tablo 1: İlaçların kırık azaltıcı etkileri (6)

İlaç	Vertebral fraktür	Non-vertebral fraktür	Kalça fraktürü
Alendronat	+	+	+
ibandronat	+	+/-	-
Risedronat	+	+	+
Zoledronik asit	+	+	+
Kalsitriol	+	-	-
Denosumab	+	+	+
HRT	+	+	+
Raloksifen	+	-	-
Teriparatid	+	+	-

Atipik femur kırıkları ise bisfosfanatların kemik turnover aşırı baskılaması sonucu oluşur. Oldukça nadirdir (8)(10).

Bisfosfanatlar kemikte biriktiği için yukarıda bahsedilen komplikasyonları en aza indirilmesi ve ilaç kesilmesi sonrası kemik rezorpsiyonunun hızlı başlamaması nedeni ile ilaç tatilleri verilmelidir. American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) uzun süre bisfosfanat kullanımı ile ilgili oluşturduğu algoritma tablo 2'de verilmiştir(10)

Alendronat

Postmenapozal osteoporoz tedavisinin yanı sıra glukokortikoid ve erkek osteoporozunda da kullanımı mevcuttur. Postmenapozal osteoporoz tedavisinde günlük 10 mg ya da haftada bir 70 mg, erkek günlük 10 mg kullanımı önerilirken postmenapozal osteoporozun önlenmesinde günlük 5 mg kullanılmaktadır. 2800 IU ve 5600 IU D vitamini ile kombinasyonları da bulunmaktadır. Vertebra, nonvertebral ve kalça kırığı oluşum riskini azaltıcı etkisi vardır. Üst gastrointestinal sistem ve bağırsak rahatsızlıkları, baş ağrısı ve muskuloskeletal ağrı yapabilmektedir. Kahvaltıdan 30 dakika önce 1 bardak su (~200 ml) ile alınmalıdır. İlaç içildikten sonra yine 30 dakika boyunca oturur pozisyonda ya da ayakta durulmalıdır.(6).

Risedronat

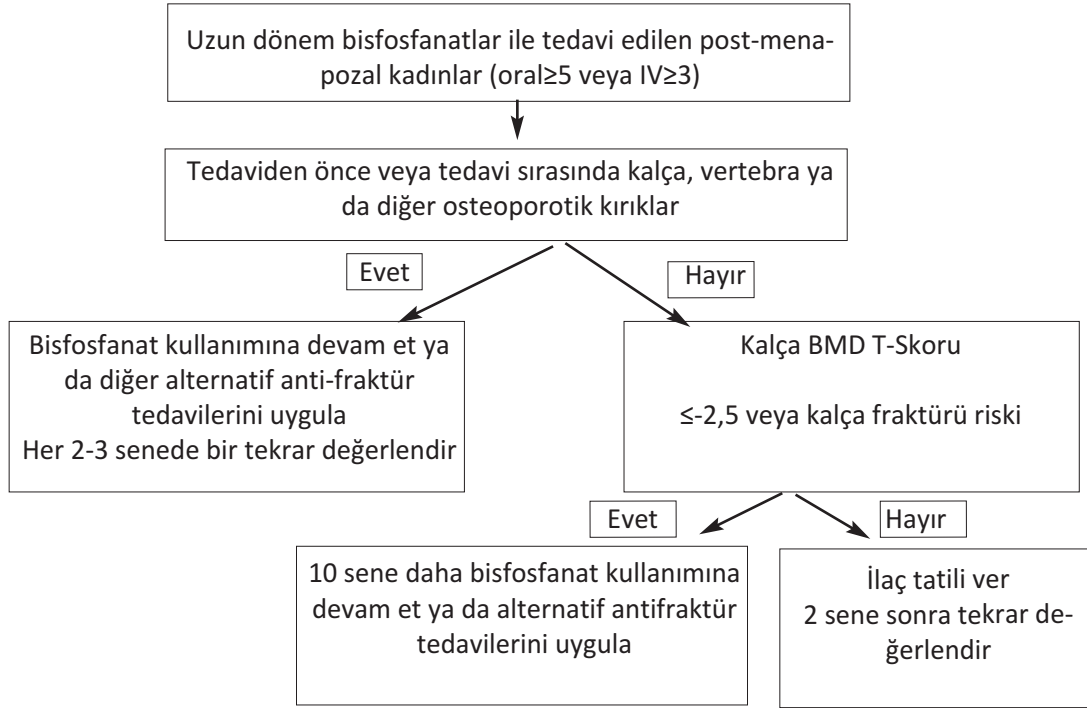
Postmenapozal osteoporoz tedavisinde günlük 5 mg ya da haftada bir gün 35 mg'lık tablet kullanımı ile vertebra-nonvertebra ve kalça kırığı riskini azaltmaktadır. Yüksek kırık riskli erkek osteoporozunda da endikedir. Yan etkileri ve kullanım şekli alendronat ile aynıdır(6).

Son yıllarda ayda ardışık iki gün 75 mg tablet olarak toplam 150 mg kullanımı yaygınlaşmıştır. Kemikte kalma süresi alendronat ve zoledronik asitten azdır(11).

İbandronik Asit

Ayda 150 mg oral ya da 3 ayda bir 3 mg IV kullanımı mevcuttur. Vertebra kırıklarını önlemede etkili iken femur ve nonvertebral fraktür riskini azaltmada etkisi gösterilememiştir. Oral formda üst gastrointestinal rahatsızlıklar yapabilirken IV formda grip benzeri sendrom adı ile anılan akut faz reaksiyonu yapabilir. Oral form kahvaltıdan 1 saat önce

Tablo 2: Uzun süre bisfosfanat kullanımında öneriler



1 bardak su ile alınmalıdır. Hasta 1 saat boyunca oturmalı ya da ayak durmalıdır, uzanmamalıdır (6).

Zoledronik Asit

Yılda tek doz 5 mg IV yolla uygulanır. İntravenöz infüzyon hızı en az 15 dakika olmalıdır. Postmenopozal osteoporozda, erkek osteoporozunda, düşük enerji ile oluşan kırık varlığında, uzun dönem glikokortikoid tedavisi alan postmenopozal kadın ve erkekte kullanımı endikedir. Postmenopozal osteoporozda vertebra, nonvertebra, kalça kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Kalça kırığı olan hastalarda yeni kırık oluşumunu engellediği için mortaliteyi azaltmaktadır. Sıklıkla ilk infüzyondan sonra akut faz reaksiyonu görülebilir. Hastalarda başlangıçta kreatinin klirensi (140-yaş x kilo x serum kreatininin (µmol/l) değeri) hesaplanmalıdır. Yüksek riskli hastaların ise serum kreatininleri monitörize edilmelidir. Atrial fibrilasyon riskini artırdığına dair yayınlar mevcuttur (6).

2) Denosumab

İnsan monoklonal antikoru olan Denosumab, güçlü bir resorpsiyon sitokini olan nükleer faktör kappa-B ligandı reseptör aktivatörünün (RANKL) oldukça spesifik bir inhibitörüdür. RANKL'a yüksek afinite ve özgünlük ile bağlanarak, endojen bir RANKL inhibitörü olan osteoprotegerin'in hareketini taklit eder. Denosumab'ın RANKL'a bağlanması RANKL'ın osteoklastlardaki reseptörü olan RANK'a erişimini engeller. Böylece osteoklast oluşumunu, aktivitesini ve yaşam süresini azaltarak kemik rezorpsiyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder(12).

FREEDOM çalışması ile denosumab'ın vertebral, kalça ve nonvertebral kırıklarda azalma gösterdiği kanıtlanmıştır. Yeni radyografik vertebra kırıkları oluşumunda %68, kalça kırıklarında %40, tüm vertebra dışı kırıklarda %20 azalma sağ-

lanmaktadır. 3 yıllık kullanımda lomber ve kalça KMY ölçümlerinde lineer bir artış sağlamıştır(12). Altı ayda bir 60 mg SC uygulama şeklinde kullanımı önerilmektedir. Denosumab diğer tedavilere cevap vermemiş ya da o tedavileri kullanamayan postmenopozal kadınlarda, yüksek kırık riskine sahip erkeklerde, meme kanseri aromataz inhibitör tedavileri alan kadınlarda, gonadotropin azaltıcı hormon tedavileri alan prostat kanserli erkek hastalarda kullanımı onaylanmıştır(11).

Çene osteonekrozu denosumab kullanan hastalarda da nadiren görülmektedir. Bisfosfanat kullanan hastalarında olduğu gibi Denosumab kullanırken görülen çene osteonekrozu riskini de bozuk ağız içi hijyen, diş çekimi, dental cerrahi işlemler arttırmaktadır. Çene osteonekrozu antimetastatik kanser tedavisi sırasında yüksek doz denosumab kullanımı sırasında daha çok izlenmektedir. Yine kullanım sırasında bildirilen birkaç atipik femur kırığı vakası izlenmiştir ancak vakalarının azlığı denosumab tedavisinde atipik femur kırıklarının bir sorun olarak görülmesini engellemektedir.

Güçlü antirezortif ajanlarda olduğu gibi denosumab tedavisi sırasında da hipokalsemi oluşabilmektedir. Bu nedenle hastalar tedavi öncesi bu yönde tetkik edilmelidir. Tedaviye başlarken D vitamini düzeyinin 30 ng/ml'den fazla olması gerekmektedir. Orta derecede böbrek yetmezliğinde denosumab tedavisi için bir kontrendikasyon olmadığından, kreatinin klirensi yüksek hastalarda kullanılabilir. Bisfosfanatlardan farklı olarak denosumab etkisi tedavi kesildikten sonra hızla geri dönmektedir. Bu nedenle tedavi kesildikten sonra başka bir ilaçla tedaviye devam edilmelidir. Yapılan çalışmalar osteoporozlu postmenopozal kadınlarda uzun süre denosumab tedavisinin KMY üzerinde gittikçe artan oranda yararlı etkilere sahip olduğunu ve zamanla diğer olumsuz etkilerin ortaya çıkmadığını ortaya koymaktadır(12). Kırık riski yüksek has-

talarda denosumab tedavisi 10 yıla kadar kullanımını öneren yayınlar mevcuttur (13).

3) Stronsium Ranelat

Stronsiyum ranelat çift etki mekanizmasına sahiptir. Osteoblastları aktive ederek kemik formasyonunu artırmakta ve osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır. Stronsium renalat Wnt sinyal yolağını aktive ederek hücre içi etkisini göstermektedir. İn vitro çalışmalarda kemik iliğinde osteoblast farklılaşmasını ve proliferasyonunu sağlayarak osteojenik difereransiyasyonu artırmaktadır. Vertebral ve nonvertebral kırık riskini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda kullanan hastalarda kemik alkalin fosfataz seviyelerinin arttığı, Ctelopeptid seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Son yıllarda kırık iyileşmesine etkilerini inceleyen çalışmalar da yapılmaktadır. FDA onayı yoktur. European Medicines Agency (EMA) artmış kardiyovasküler risk ve ciddi Stevens-Johnson reaksiyonu nedeni ile düzenli doktor kontrolünde olamayan hastalarda kullanımını kısıtlamıştır. Aynı zamanda kontrolsüz yüksek tansiyon ve angina gibi kardiyak ve dolaşım problemleri olan hastalarda ilacın kesilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Venöz tromboemboli en sık görülen kardiyovasküler yan etkisidir.(14,15, 7, 8)

4) Kalsitonin

İnsanlarda, kalsitonin hücre dışı kalsiyum seviyelerindeki artışa yanıt olarak tiroid bezinin parafoliküler (C) hücreleri tarafından üretilir. Kalsitoninin, osteoklastlarda bulunan kalsitonin reseptörleri (CTr) aracılığı ile, kemik üzerinde anti-resorptif bir etkisinin olduğu bilinmektedir. Salmon kalsitonin ise insan kalsitonine yaklaşık % 50 aminoasit homolojisi vardır, anti-resorptif özelliklere sahiptir ve insan kalsitonine göre yaklaşık 40 kat daha güçlü ve daha uzun yarılanma ömürlüdür (16).

Vertebra kırığı oluşumunu önceden vertebra kırığı olanlarda %30 oranında azalttığı bilinmektedir. Ancak nonvertebral kırık oluşum riskini etkilemez (16).

Yapılan çalışmalarda kalsitonin kullanımı ile kanser riskinde artış izlenmiştir. Bu yüzden EMA 19 Temmuz 1912'de osteoporoz endikasyonu ile kalsitonin kullanımını kaldırmıştır. Ülkemizde ise 30 temmuz 2012'de kalsitonin içeren nasal spreyler piyasadan toplatıldı. Mart 2013'te de FDA tarafından benzer bir karar çıkarılmıştır (2, 17).

5) Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (Serm'ler)

Raloksifen hidroklorür, bazı dokularda (kemik ve karaciğer) östrojen agonisti olarak ve bazı dokularda ise (meme ve uterus) östrojen antagonisti olarak görev yapan östrojen reseptör modülatörlerinden (SERM'ler) biridir. Postmenopozal kadınlarda osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için FDA onayı vardır. Vertebra kırığı olan hastalarda yeni vertebra kırık riskini yaklaşık %30, daha önce vertebra kırığı olmayan hastalarda ise yaklaşık %55 oranında kırık riskini azaltmaktadır. Riskli hastalarda invaziv meme kanserinin önlenmesinde de endikedir. Ancak nonvertebral kırık riskinde azalma gösterilememiştir. Vertebral kırık riskinde 60 mg/gün olarak onaylanmıştır. Yan etki olarak DVT riski-

ni artırdığı ayrıca sıcak basması ve bacak kramplarına neden olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada ise kullanan hastalarda inme sıklığında artış tespit edilmiştir (18,5).

6) Teriparatid (PTH 1-34)

Teriparatid (recombinant human PTH (1-34)), FDA ve EMA tarafından, postmenopozal osteoporoz, glukokortikoid osteoporozu ve erkek osteoporozu için (yüksek kırık riski olan veya daha önceki osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş ya da bunları tolere edemeyen idiyoPATİK/hipogonadal osteoporozlu erkeklerde) onay almıştır. Günde 1 kere 20 mcg subkutan uygulanmaktadır. Tedavi öncesi serum kalsiyum, PTH ve D vitamini düzeylerine bakılmalıdır. Postmenopozal osteoporozda vertebra ve nonvertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak kalça kırık riskini azalttığı gösterilememiştir. Yan etkileri genellikle hafif ve geçicidir. Bulantı ve özellikle ilk birkaç dozda ortostatik hipotansiyon, bacak krampları izlenebilir. Hiperkalsemi olabilmektedir. Ancak yaygın değildir. Nadiren hiperkalsiüri ortaya çıkabilir. Bu nedenle hiperkalsemi, böbrek yetmezliği ve devam eden ürolitiazis varlığında kullanılmamalıdır.

Teriparatid sıçanlarda artmış osteosarkom insidansına neden olduğundan, osteosarkom riskinde artış ile giden hastalıklarda (Paget hastalığı, açıklanamayan ALP yüksekliği olan hastalar, kemik metastazı ya da kemik tümörlerinde) kullanılmamalıdır. Tedavi edilmemiş primer ya da sekonder hiperparatiroidizimli hastada, epifizi kapanmamış hastada uygun değildir. Güvenli kullanım süresi 2 yıl ile sınırlandırılmıştır.

Tedavi sonlandığında, kemik yoğunluğu 1 yıl boyunca hızla azalmaktadır. Teriparatid tedavisi sonrası alendronat kullanımı bu kaybı önlediği ve hatta bazı vakalarda KMY artışlarının devam ettiği gösterilmiştir (7).

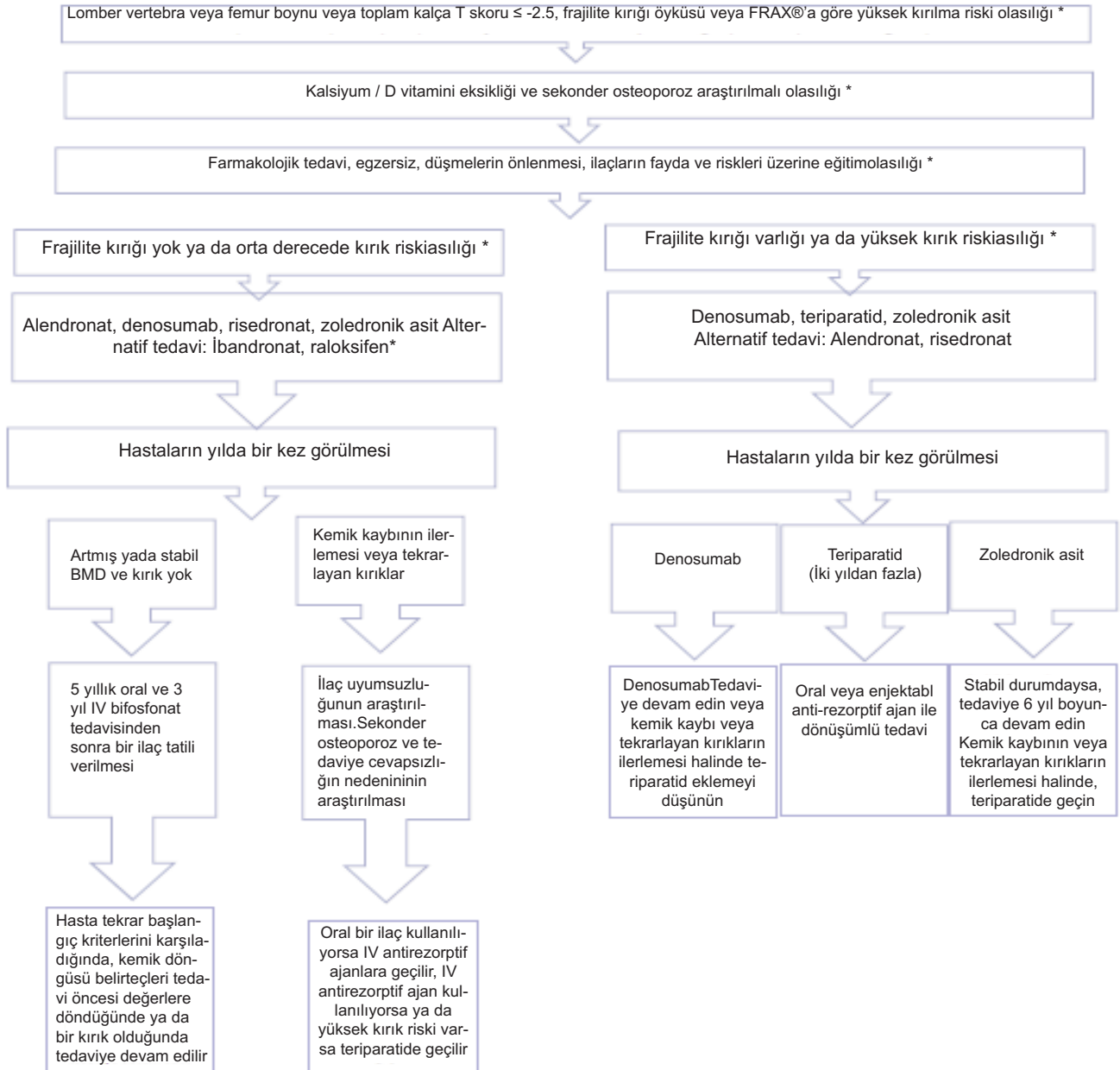
Yeni Tedaviler

1) Abaloparatid

Paratiroid hormonu ile ilişkili peptid (PTHrP), PTH ile benzer N-terminal homolojisi olan ayrı bir gen ürünüdür. PTH kalsiyum hemoastazında endokrin regülatör olarak görev yaparken, PTHrP encondral kemik gelişiminde rol oynamaktadır. Abaloparatid insan paratiroid hormonu ilişkili peptidin sentetik analogudur. FDA tarafından Nisan 2017'de osteoporotik kırık öyküsü olan ya da kırık riski yüksek osteoporozlu postmenopozal kadınların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Active çalışmasında (faz 3) yeni vertebral kırık riskini %86, nonvertebral kırık riskini ise %43 olarak göstermektedir. Vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltmaktadır (19-21).

Teripartid gibi osteosarkom riskini artırdığı düşünüldüğünden Paget hastalığı, açıklanamayan ALP yüksekliği, açık epifizler, kemik metastazları ve primer kemik malignitelelerinde kullanımı önerilmez. AbaloPeptid ve diğer paratiroid hormon analoglarının toplam kullanım süresinin 2 yılı geçmesi istenmez. Enjeksiyondan 4 saat sonrasına kadar ortostatik hipotansiyon izlenebilir. İlk doz hastanın oturabileceği uygun bir yerde uygulanmalıdır. Hiperkalsemiye neden olabilir. Hiperkalsiüri ve ürolitiazis yapabileceğinden aktif ürolitiazisi olan hastada önerilmemektedir (21).

Tablo 3: Postmenapozal Osteoporoz için öneriler



2) Romosozumab

Romosozumab kemik oluşumu arttırdığı ve kemik rezorpsiyonunu azalttığı için kemik üzerine çift etkili bir ilaçtır(22). Osteositler tarafından salgılanan bir glukoproteindir. Sklerositini inhibe ederek etki gösteren insan monoklonal antikorudur(23). Sklerostine kemiğe spesifik Wnt yolunun inhibitörüdür. Sklerostine bağlanan romosozumab, Wnt Ligantlarının reseptörleri ile etkileşimini kolaylaştırır. Böylece osteoanabolik etki oluşur. Wnt yolağının aktivasyonu osteoblastların ve kondrositlerin farklılaşması ve olgunlaşması, osteoblast ve osteosit apoptozunun inhibisyonu ve osteoprotegerin ekspresyonunda artış ile kendini gösterir. Aylık 210 mg subkutan enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. FRAME çalışmasında (n: 7180) postmenapozal osteoporoz hastalarında bir yıl sonunda vertebra kırıklarında %73 azalma sağlamıştır. Nonvertebra kırıklarında ise plesaboya göre fark tespit edilmemiştir. Hastaların %6,8'inde aşırı duyarlılık reaksiyonu, tüm grupta 2 ki-

şide çene osteonekrozu, 1 hastada atipik femur kırığı tespit edilmiştir. ARCH çalışmasında kardiovasküler açıdan bazı yan etkiler tespit edildiğinden FDA tarafından reddedilmiştir. Yeni çalışmaların sonuçları beklenmektedir(24).

3) MK-5442

Kalsiyuma duyarlı reseptör antagonistidir. MK-5442 pulsatil olarak PTH salınımını uyararak kemik üzerine anabolik etki gösterir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda osteoporozun tedavisinde uygun bir seçenek olarak görülmemiştir(24).

4) Arzoksifen

Üçüncü kuşak bir SERM'dir. Arzoksifen vertebral kırık ve invaziv meme kanseri riskini azaltmasına rağmen trombotik olayları arttırdığı için çalışmalar durdurulmuştur(24).

5) Lazofoksifen

Üçüncü kuşak bir SERM'dir. 8556 postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada vertebral ve nonvertebral kı-

rık riskini azaltmıştır. Ancak diğer SERM'ler gibi bu ilaç da tromboembolik olayları arttırmıştır. Çalışmalarda düşük doz (0,25 mg) kullanımı ile plasaboya göre daha fazla ölüm izlenmiştir. Ancak bu ilişki yüksek doz (0,5 mg) kullananlarda izlenmemiştir(24).

6) Odanasatip

Katepsin K'nın inhibitörüdür. Katepsin K osteoklastlardan salgılanan kemik matriksini degrade eden bir proteazdır. Katepsin K'nın inhibisyonu kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Odanasatip osteoklast sayısını azaltmadan matriks proteinlerinin proteolizini inhibe eder. Böylelikle kemik oluşumu sürerken kemik rezorbsiyonu azalır. LOFT çalışmasına göre vertebra kırık riskinde %54, kalça kırık riskinde %47, nonvertebral kırık riskinde %23 azalma izlendi. Ancak yapılan çalışmalarda inme riskinde anlamlı artış görüldüğünden ilacın gelişmesi durdurulmuştur (24).

Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneğinin yayınladığı osteoporoz tedavi tanısı ve tedavi klavuzuna göre son yıllarda en çok tercih edilen tedavi yaklaşımı oral bisfosfanatlar (alendronat ya da risedronat) ile tedaviye başlamak, tolere edilemeyen durumlarda zolendronik asit ile ilacı değiştirmektir. İlaçların kırık azaltıcı etkileri mutlaka bilinmelidir. Hem kalça hem de vertebrada kırık azaltıcı ilaçlar tercih edilmelidir. Yine bu klavuza göre ibandronat, raloksifen ve stronsiyum ranelat'ın kullanım sırası sonlardadır. Teriparatid ise çok fraktürü olan ya da çok yüksek riskli hastalarda kullanılmalıdır. Teriparatid ile sağlanan tedavinin devamında mutlaka antirezorptif ajanlardan biri ile devam edilmelidir (11). Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneğinin 2016 yılında postmenapozal osteoporoz için önerileri tablo 3' de verilmiştir (7).

Kaynaklar

1. Eskişurt N. Osteoporozdan korunma; genel önlemler (kalsiyum, d vitamini ve fiziksel aktivite). *Türkiye Klinikleri JPM&R-Special Topics* 2012;5(3):98-103
2. Lindsay R., Cosman F. Osteoporosis . In Kasper DL., Fauci AS., Hauser S. Et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. 2016 2488-2504
3. Tuzun S, Eskişurt N, Akarırmak U, Sarıdoğan M, Şenocak (Turkish Osteoporosis Society) Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23(3) :949-55
4. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):46-56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048. Epub 2016 Dec 30.
5. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014 Oct;25(10):2359-81.
6. Compston J, Cooper A0, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, Hope S, Kanis JA, McCloskey EV, Poole KES, Reid DM, Selby P, Thompson F, Thurston A, Vine N; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):43
7. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines

- For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. *Endocr Pract*. 2016 Sep 2;22(Suppl 4):1-42.
8. Gamze Kılıç, Salih Özgöçmen. Osteoporozda Medikal Tedavi *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5(3):104-18
 9. O'Connor KM. Evaluation and Treatment of Osteoporosis. *Med Clin North Am*. 2016 Jul;100(4):807-26. doi: 10.1016/j.mcna.2016.03.016
 10. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):16-35
 11. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanısı ve tedavi klavuzu 2016, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*
 12. Costa AG, Bilezikian JP. How Long to Treat with Denosumab. *Curr Osteoporos Rep*. 2015 Dec;13(6):415-20. Review.
 13. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksson EF, Gueñabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017 Aug 5;105:11-17
 14. Scaglione M, Fabbri L, Casella F, Guido G. Strontium ranelate as an adjuvant for fracture healing: clinical, radiological, and ultrasound findings in a randomized controlled study on wrist fractures. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):211-8
 15. Silva GA, Bertassoli BM, Sousa CA, Albergaria JD, de Paula RS, Jorge EC. Effects of strontium ranelate treatment on osteoblasts cultivated onto scaffolds of trabeculae bovine bone. *J Bone Miner Metab*. 2017 Mar 20.
 16. Wells G, Chernoff J, Gilligan JP, Krause DS. Does salmon calcitonin cause cancer? A review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):13-9.
 17. Sindel D. Günümüzde ve Gelecekte osteoporoz tedavisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2013;59:330-7
 18. Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Al-Kadi M, Yehia AH, Nusair BM, Faza MA. Effect of raloxifene hydrochloride on bone mineral density and bone turnover in Kuwaiti postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2014;9:189
 19. Gonnelli S, Caffarelli C. Abaloparatide. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016 May-Aug;13(2):106-109
 20. Chew CK, Clarke BL. Abaloparatide: Recombinant human PTHrP (1-34) anabolic therapy for osteoporosis. *Maturitas*. 2017 Mar;97:53-60
 21. FDA approves Radius Health's TYMLOS™ (abaloparatide), a bone building agent for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture [press release]. Waltham, MA Radius Health. <http://investors.radiuspharm.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1023557>. Published April 28, 2017. Accessed May 9, 2017.
 22. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, Dokoupilova E, Engelke K, Finkelstein JS, Genant HK, Goemaere S, Hyldstrup L, Jodar-Gimeno E, Keaveny TM, Kendler D, Lakatos P, Maddox J, Malouf J, Massari FE, Molina JF, Ulla MR, Grauer A. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jul 26. pii: S0140-6736(17)31613-6.
 23. Ishibashi H, Crittenden DB, Miyauchi A, Libanati C, Maddox J, Fan M, Chen L, Grauer A. Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: A phase 2 study. *Bone*. 2017 Oct;103:209-215
 24. de Villiers TJ. The quest for new drugs to prevent osteoporosis-related fractures. *Climacteric*. 2017 Apr;20(2):103-106