

Osmangazi Journal of Medicine

e-ISSN: 2587-1579

Osteoporozda Antirezorptif Tedavilere Güncel Bakış

Current Perspective On Antiresorptive Therapies in Osteoporosis

Aysen Akalin

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ORCID ID of the authors

AA. [0000-0003-3550-2871](https://orcid.org/0000-0003-3550-2871)

Correspondence / Sorumlu yazar:

Aysen AKALIN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

e-mail: aakalin@ogu.edu.tr

Abstract: Antiresorptive drugs act by suppressing bone turnover and reduce the risk of fracture by increasing the amount of bone over time. Today, the main antiresorptive drugs with indications for use in the treatment of osteoporosis are bisphosphonates, denosumab, and a selective estrogen receptor modulator (SERM), raloxifene. Bisphosphonates are used as first-line drugs in the treatment of osteoporosis and reducing the risk of fractures. Bisphosphonates accumulate in bone and their effects on bone turnover may persist for years after discontinuation of the drug. The most important side effects that can be seen in patients using bisphosphonates associated with long-term suppression of bone turnover are osteonecrosis of the jaw and atypical femur fractures. It is possible to prevent these problems by not using bisphosphonates continuously for a long time without interrupting the treatment in patients with low fracture risk. Denosumab inhibits bone turnover by impairing osteoclast functions. It increases the bone mineral density (BMD) and provides reduction in fracture risk. One of the drawbacks with the use of denosumab is the rapid decrease in effects on bone and an increased risk of bone loss and fracture after discontinuation of treatment. Denosumab should not be discontinued or the treatment be continued with a different antiresorptive such as bisphosphonates. Although denosumab can be used in patients with renal failure, it has a high risk of causing hypocalcemia. Of the selective estrogen receptor blockers (SERMs), only raloxifene is currently used very limitedly in the treatment of osteoporosis. Although raloxifene increases bone mineral density in the spine and hip and reduces the risk of vertebral fractures, its effect on non-vertebral fractures has not been demonstrated. Since it has a strong antiestrogenic effect in the breast, it may reduce the risk of invasive breast cancer in estrogen receptor (ER) positive patients. Raloxifene has a limited indication for use in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at high risk for invasive breast cancer, as well as in postmenopausal women who are intolerant or unsuitable for bisphosphonates and do not have a fragility fracture.

Keywords: Osteoporosis, Therapy, Antiresorptive, Bisphosphonate, denosumab, selective estrogen receptor modulator

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Yazar, AA

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Özet: Antirezorptif ilaçlar kemik döngüsünü baskılayarak etkinlik gösteren ve zamanla kemik miktarında artışa neden olarak kırık riskini azaltan bir ilaç grubudur. Günümüzde osteoporoz tedavisinde kullanım endikasyonu bulunan başlıca antirezorptif ilaçlar bisfosfonatlar, denosumab ve selektif östrojen reseptör modülatörlerinden raloksifenidir. Bisfosfonatlar osteoporozun tedavisinde ve kırık riskini azaltmada ilk basamak olarak kullanılır. Kemikte birikime uğrarlar ve kemik döngüsü üzerindeki etkileri ilacın kesilmesinden sonra yıllarca sürebilir. Kemik döngüsünün uzun süreli baskılanmasına bağlı bisfosfonat kullanan hastalarda görülebilen en önemli yan etkiler çene kemiği osteonekrozu ve atipik femur kırıklarıdır. Kırık riski düşük olan hastalarda bisfosfonatların aralıksız uzun süre kullanılmamaları ve tedaviye ara verilmesi ile bu sorunların önlenmesi mümkündür. Denosumab osteoklast fonksiyonlarını bozarak kemik döngüsünü inhibe eder. Kemik miktarını artırır ve kırık riskinde azalma sağlar. Denosumab ile ilgili çekincelerden birisi tedavinin kesilmesini takiben kemik üzerindeki etkilerin hızla azalması ve kemik kütlelerinde kayıp ve kırık riskinde artış olmasıdır. Denosumab tedavisine ara verilmemesi veya tedavinin kesilmesini takiben bisfosfonatlar gibi farklı bir antirezorptif ile tedaviye devam edilmesi bu riski azaltabilir. Denosumab renal yetmezlikli hastalarda kullanılabilirse de hipokalsemiye yol açma riski yüksektir. Selektif östrojen reseptör blokerlerinden (SERM) sadece raloksifen günümüzde osteoporoz tedavisinde çok kısıtlı olarak kullanılmaktadır. Raloksifen vertebral ve kalçada kemik mineral yoğunluğunda artış sağlar ve vertebral kırık riskini azaltırsa da vertebral dışı kırıklar üzerine etkisi gösterilememiştir. Memede güçlü antiöstrojenik etki gösterdiğinden östrojen reseptörü (ER) pozitif hastalarda invaziv meme kanseri riskinde azalma sağlayabilir. Raloksifenin invaziv meme kanseri riski yüksek olan ve yanı sıra bisfosfonatları tolere edemeyen veya bu tedavilere uygun olmayan ve fragilite kırığı bulunmayan postmenopozal kadınlarda osteoporozun tedavisinde sınırlı bir kullanım endikasyonu vardır.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, tedavi, antirezorptif, bisfosfonat, denosumab, selektif östrojen reseptör modülatörleri

How to cite/ Atf için: Akalin A, Osteoporozda Antirezorptif Tedavilere Güncel Bakış, Osmangazi Journal of Medicine, 2025;47(4):648-654

Antirezortif ilaçlar kemik döngüsünü baskılayarak etkinlik gösteren ve zamanla kemik miktarında artışa neden olarak kırık riskini azaltan bir ilaç grubudur ve günümüzde bu gruptaki ilaçların çoğu osteoporoz tedavisinin temelini oluşturur. Günümüzde osteoporoz tedavisinde kullanım endikasyonu bulunan başlıca antirezortif ilaçlar bisfosfonatlar, denosumab ve selektif östrojen reseptör modülatörlerinden raloksifendir(1,2).

Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar pirofosfat analoglarıdır ve 19. yüzyılın ortalarından itibaren kimyacılar tarafından bilinen moleküllerdir ve uzun süre endüstrinin çeşitli alanlarında başlıca korozyon inhibitörü olarak kullanılmıştır. Pirofosfatların kalsiyum fosfat kristallerinin oluşumunu ve çözünmesini engellediğinin fark edilmesi üzerine bisfosfonat grubu ilaçlar geliştirilmiştir ve 50 yıldan uzun süredir ilaç olarak kullanılmaktadır(3).

Günümüzde kullanılan ve daha etkin olan bisfosfonatların tümü nitrojen içeren bisfosfonatlardır ve başlıca hücre içerisinde mevalonat yolundaki farnesil pirofosfat sentaz enzimini inhibe ederek etkili olurlar. Bu durum hücre içindeki önemli bazı proteinlerin prenilasyon yoluyla modifikasyonunu bozar ve osteoklast yapısında bozulmaya neden olarak osteoklastların kemik yüzeyinden ayrılmalarına ve kemik yıkımının azalmasına neden olurlar. Bisfosfonatlar kemik yüzeyindeki aktif yıkım bölgelerindeki hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve osteoklastlar ile temas ettiklerinde osteoklastlarda dalgalı kenar oluşumu bozulur, kemik yüzeyine bağlanma yetenekleri bozulur, proton üretme özelliklerini kaybederler ve osteoklast apoptozisine neden olurlar(4,5).

Bisfosfonatlar ağız yoluyla alındıklarında oldukça zayıf emilirler. Oral dozun sadece %1-5'lik bir kısmı gastrointestinal kanaldan emilebilir. Midenin dolu olması halinde veya başka ilaç veya gıdalarla birlikte alındıklarında emilim daha da azalır. Emilen bisfosfonatların %70 kadarı böbrekler tarafından temizlenirken, geri kalan %30 kadarı kemikler tarafından tutulur. Dolaşımdaki bisfosfonatlar plazmadan hızla temizlenirlerse de kemikte çok uzun yıllar hatta ömür boyunca kalabilirler(6,7).

Bisfosfonatlar kemik döngüsünü %70'e kadar baskılayabilirler. Bisfosfonatlar ile tedavinin çeşitli çalışmalarda 3-4 yıllık tedavi ile hem lomber vertebralarda hem de kalçada kemik mineral yoğunluğunda (KMY) anlamlı artışlara neden

olduğu gösterilmiştir. Bisfosfonatlar ile yapılan uzun dönemli çalışmalar bundan sonraki dönemde KMY'unda elde edilen kazanımların 10 yıla kadar olan takiplerde korunduğunu ancak ilave bir artış olmadığını göstermiştir. Kemik döngüsündeki azalma ve KMY'undaki artış kırık riskinde de anlamlı azalmalara neden olur. Alendronat, Risedronat ve Zoledronik asitin vertebra, kalça ve vertebra dışı kırıklar üzerindeki etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte İbandronatın kalça ve vertebra dışı kırıkları önlediği gösterilememiştir. Birebir karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamakla birlikte bisfosfonatlar vertebra kırık riskinde %40-70 düzeyinde azalma sağlarlar, yanı sıra alendronat, risedronat ve zoledronik asit kalça kırığı riskinde %40-50 oranlarında önemli düzeyde azalma sağlarlar(8-10).

Bisfosfonatlar klinik olarak kanıtlanmış ve oldukça güvenli ilaçlar olarak kabul edilmek ve osteoporoz tedavisinde öncelikli olarak tercih edilen ilaçlar olmakla birlikte kullanımları ile ilgili bazı çekinceler bulunmaktadır.

Oral bisfosfonat kullanımı ile ilgili sorunlardan birisi ilaç partiküllerinin özofagus ile temasına bağlı ortaya çıkabilen özofajit, özofagus ülserleri ve gastrik irritasyondur. Kullanım önerilerine uyum sağlandığında oldukça nadir görülür. Bu riskin azaltılması amacıyla aktif gastrointestinal semptomları olan, özofagus boşalması gecikmiş veya 30-60 dakika kadar dik pozisyonda duramayacak hastalarda kullanılmamalıdır. Yanı sıra bazı bariyatrik cerrahi operasyonlarını geçirmiş olan hastalara ve özofagus varisleri bulunan hastalarda da kullanmaktan kaçınılmalıdır(11). Oral bisfosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riskinin artmış olabileceğini düşündüren bazı olgu bildirimleri olmuştur. Ancak gerek bisfosfonat kullanan hastalar ve gerekse de özofagus kanseri gelişmiş olan hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda bu riskin arttığına ilişkin yeterli veri elde edilememiştir(12). Konunun tam olarak netleşmemiş olması nedeniyle bu konuda ilave verilere gereksinim olduğu kabul edilmektedir.

Parenteral ve yüksek doz oral bisfosfonat kullanımı takiben 24-72 saat içerisinde ateş, kas ağrıları ve artraljiler ile giden bir akut faz reaksiyonu görülebilir. Genellikle antipiretiklere yanıtı olup takip eden uygulamalarda nadiren tekrarlar(11).

Bisfosfonat kullanımı takiben hipokalsemi görülebilir de genellikle nadir ve hafif seyirlidir. Tedavi başlanmadan önce mineral eksikliklerinin yerine konması ile önlenir (13). Bisfosfonat

kullanımını takiben, nadir olmakla birlikte göz ile ilgili sorunlar görülebilir. Bunlardan başlıcaları gözde ağrı, görmede bulanıklık, konjonktivit, üveit ve sklerittir ve parenteral bisfosfonat kullanımı ile daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Akut faz reaksiyonunun bir parçası olmasının muhtemel olduğu düşünülmektedir ve genellikle topikal glukokortikoidlere iyi yanıt verir(14).

Bisfosfonat başlanmasını takiben herhangi bir anatomik bölgede ve zamanda başlayabilen kemik, kas ve eklemleri kapsayabilen iskelet sistemi ağrıları bildirilmiştir ancak bu ağrılar ile bisfosfonatlar arasında neden sonuç ilişkisi belirlenememiştir.

Bisfosfonat kullanımı ile ilişkilendirilen diğer bir sorun çene kemiği osteonekrozudur. Maksillofasiyal bölgede nekrotik bir kemik dokusunun açığa çıkması ve bunun 6-8 haftada tedavi ile iyileşmemesi olarak tanımlanır. Uzun süreli bisfosfonat kullanımı ile ilişkili olduğu kabul edilir. Sıklıkla diş çekimi veya implant tedavileri gibi invaziv dental girişimler sonrasında ortaya çıkar. Çene kemiği osteonekrozu gelişmesine zemin hazırlayan diğer etkenler parenteral bisfosfonat kullanımı, bisfosfonatların kanser tedavileri amacıyla yüksek dozlarda kullanılması, eşlik eden glukokortikoid kullanımı, ağız hijyeninin bozuk olması ve dental hastalık varlığıdır. Kesin sıklığının saptanması güç olmakla birlikte osteoporoz tedavisi için kullanılan dozlarda yıllık insidansının 1/10 bin-1/100 bin arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi süresinin artması riski artırmaktadır. Bu durum hali hazırda bisfosfonat kullanmakta olan hastalarda diş çekimi veya implant tedavileri gündeme geldiğinde bir sorun haline gelmektedir. Bazı kılavuzlar 3 yıldan kısa süreli bisfosfonat kullanan hastalarda özel bir önlem gerekmediği, ancak 3 yıldan daha uzun süreli bisfosfonat kullanan hastalarda dental girişimden 3 ay önce tedavinin kesilmesi ve kemik dokunun iyileşmesinden sonra tekrar başlanması gibi bazı önerilerde bulunurlarsa da aslında bisfosfonatlar kemikte birikime uğrayan ve yıllarca hatta ömür boyu kemik dokusunda kalabilen ajanlardır ve bu tür bir uygulamayı destekleyecek bilimsel bir veri bulunmamaktadır(4,12,15-18). Yanı sıra tedavinin kesilmesinden doğacak zararlar bu riskin çok ötesindedir. Bu nedenle en uygun yaklaşım bisfosfonat alan veya başlanacak hastaların böyle bir riskin bulunduğu ancak osteoporoz tedavisi için verilen dozlarda çok düşük olduğuna ilişkin bilgilendirilmeleri olabilir. Mümkünse invaziv girişimlerden kaçınılmalı veya bu uygulamalar kademeli olarak gerçekleştirilmelidir.

Bisfosfonat kullanımı ile ilişkilendirilen diğer bir sorun kemik döngüsünün uzun süre baskılanması ve muhtemelen kemikte mikro hasarların birikimine bağlı gelişen atipik femur kırıklarıdır(2,4,12). Bu kırıklar genellikle bilateral olup çok az veya hiç travma olmaksızın meydana gelen düşük enerjili kırıklardır. Bu kırıklar karakteristik radyolojik bulgular gösterirler. Kırık bölgesinde sıklıkla kortikal hipertrofi vardır, genellikle transvers kırıklardır ve medial kortekste sivrileşme ve lateral kortekste gagalaşma gösterirler. Lateral başlangıçlı olup kırık uçları birbiriyle birleşme göstermez. Gerçek insidansının saptanması güç olmakla birlikte oldukça düşük olduğu kabul edilir. Uzun süreli bisfosfonatlara maruziyetin riski artırdığı kabul edilmektedir. Bisfosfonat kullanan hastalarda ani başlayan kasık veya uyluk ağrısı ortaya çıkması halinde hastalar atipik femur kırığı açısından değerlendirilmeli ve saptanması halinde ilaca ara verilmeli ve karşı taraf femur da kırık açısından kontrol edilmelidir. Değerlendirme öncelikle düz grafilerle yapılmalı, gerekli görülmesi halinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da kemik sintigrafisine başvurulmalıdır. Atipik femur kırığı saptanan hastalarda bisfosfonatlar kesilmeli ve kalsiyum ve D vitamini ile destek tedavisi yapılmalıdır (19-21). Direkt nedensel ilişki gösterilememiş olsa da çok sayıda çalışma uzun süreli bisfosfonat kullanımı ile atipik femur kırıkları arasında ilişki olduğunu desteklemektedir(4).

Bisfosfonatların başlıca atılma yolu böbreklerdir. Bu nedenle özellikle hızlı parenteral uygulama sonrasında renal toksisite ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle bisfosfonatlar Ccr 30-35 ml/dk.nın altında olan hastalarda kullanılmamalıdır. Renal fonksiyon üzerindeki etkinin ilacın pik konsantrasyonu ile ilişkili olduğu kabul edilir. Bu da ilacın dozu ve infüzyon hızı ile ilişkilidir. İnfüzyon sonrası yeterli hidrasyona önem verilmeli ve hızlı infüzyondan kaçınılmalıdır(4). Yeterli kanıt olmasa da frajilite kırıkları olan Ccr<15 ml/dk.nın altında olan ileri evre kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bisfosfonatların yarı dozu ile 3 yıla kadar tedavinin uygulanabileceğini gösteren veriler bulunmaktadır(22).

Zoledronik asit ile yapılan HORIZON çalışmasında bisfosfonat alanlarda plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla atriyal fibrilasyon bildirilmiştir(23). Yine 4 randomize bisfosfonat tedavisi ile yapılan bir meta analizde bisfosfonat kullanımı tümü ile olmasa da ciddi atriyal fibrilasyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur(24). Alendronat ile yapılan bir meta analizde bisfosfonat kullananlarda atriyal fibrilasyon

sıklığında artış olduğuna ilişkin kanıt elde edilememiştir(25). Bisfosfonat kullanımı ile artmış atriyal fibrilasyon riskini ilişkilendiren veriler oldukça çelişkilidir. Bu açıdan hastanın tedavisinin değiştirilmesine gerek olmadığı ancak atriyal fibrilasyon gelişen hastaların bu açıdan değerlendirilmeleri önerilmektedir.

Sonuç olarak, bisfosfonatların kırık önlemedeki etkinlikleri çoğu hastada mevcut risklerin önüne geçmektedir. Bisfosfonatlar osteoporozlu hastalarda ilk basamak farmakolojik tedavi olarak seçilebilirler. Tedavinin hafif kemik kaybı olan hastalardan ziyade kırık riski orta ve ciddi olan hastalarda seçilmesi ilaç tedavisi ile ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçları etkileyecektir. Mevcut veriler bisfosfonatların kırık önlemedeki etkinliklerinin tedavinin kesilmesinden sonraki 3-5 yıl kadar sürebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, kırık riski düşük olan hastalarda tedavinin 3 veya 5 yılından sonra KMY’unda anlamlı bir kayıp olana kadar ilaca ara verilmesi, riski orta düzeyde olan hastalarda 5-10 yıl kadar tedavinin sürdürülmesini takiben 3-5 yıl veya KMY’unda anlamlı azalma oluncaya kadar ilaç tatili yapılması önerilmektedir. Ancak kırık riski yüksek olan hastalarda bisfosfonatlar 10 yıl kadar sürdürülebilir, sonrasında 1-2 yıl kadar ilaca ara verilmesi veya bisfosfonat dışı bir ilaç ile tedaviye devam edilmesi bir seçenek olabilir(4).

Denosumab

Denosumab reseptör aktivatör nükleer faktör κ B ligandı(RANK-L)’na karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikorudur. Osteoklast yapımını inhibe ederek etki gösterir. Kemik yıkımında azalmaya ve zaman içerisinde kemik yoğunluğunda artış sağlayarak kırık riskinin azalmasına neden olur. Önceden hazırlanmış şırınga veya tek kullanımlık flakonlar şeklinde kullanıma sunulur. Altı ayda bir subkütan enjeksiyon şeklinde kullanılır. RANK-L TNF ligand ailesine mensuptur ve osteoklast fonksiyonları için gereklidir. Denosumab spesifik olarak RANK-L’a bağlanarak RANK-L’ın osteoklast öncü hücrelerinden salınan RANK reseptörüne bağlanmasını engelleyerek osteoklastların yapımını, proliferasyonu ve aktivasyonunu bozarak kemik yıkımının inhibe olmasına yol açar(26).

Denosumab, enjeksiyonu takiben kemik yıkım belirteçlerinde hızlı bir baskılanmaya neden olur ve bu etki yaklaşık 6 ay kadar sürer(26).

Denosumab tedavisinin etkinliği 7868 postmenopozal kadının 36 ay boyunca plasebo

kontrollü olarak izlendiği Freedom çalışması ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda lomber vertebra KMY plaseboya kıyasla %9.2 artarken, total kalça KMY da %6’lık bir artış göstermiştir. Kemik döngüsü belirteçleri belirgin şekilde baskılanırken 36 ayın sonunda denosumab kullanan hastalarda vertebra kırık oranı %68 oranında azalmış, vertebra dışı kırık riskinde ve kalça kırık riskinde de anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir(27).

Freedom extension çalışmasında hastaların tümü denosumab grubuna dahil edilerek 5 yıl daha aynı tedavi rejimi ile izlenmişler ve sonrasında tedavi 10 yıl olacak şekilde tamamlanmıştır. Toplam 10 yıllık tedavi sonrasında vertebra KMY’undaki artış %21.7 ve total kalça KMY’undaki artış oranı %9.2 olarak değerlendirilmiş, aynı zamanda femur boynu ve radyusta da KMY’unda anlamlı kazanım saptanmıştır. Yıllık vertebra ve vertebra dışı kırık insidansı uzun dönemde de düşük olarak kalmış ve çalışma sonunda kümülatif kırık riski plasebo ile beklenilene göre önemli düzeyde daha düşük olarak kalmıştır(28,29). Denosumab ile 10 yıllık tedavide elde edilen KMY artışı ve gerekse vertebra kırık riskindeki azalma teriparatid ve zoledronik asit ile benzer düzeyde olmakla birlikte alendronata göre daha üstündür(30).

Denosumab tedavisi ile ilgili bir sorun denosumab tedavisinin kesilmesini takiben kemik yıkım belirteçlerinde hızlı bir artış olması ve kısa sürede kemik kütlelerinde hızlı bir kayıp meydana gelmesidir. Öyle ki, denosumabın kesilmesini takiben 1 yıl sonra kazanılan kemik neredeyse tümüyle kaybedilerek KMY tedavi öncesi değerlerine dönmektedir(31). Alendronat ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda denosumabın kesilmesi kemik döngüsünde hızlı bir artışa ve KMY’unda azalmaya neden olurken, bisfosfonatların kesilmesi halinde kemik belirteçleri artmakla birlikte 2 yıla kadar normal değerlerin altında kaldığı ve KMY’da hızlı bir azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir. Bu durum özellikle öncesinde vertebra kırığı olan hastalarda çoklu vertebra kırıkları ortaya çıkmasına neden olabilir(32).

Bu yüzden denosumab tedavisine ara verilmemesi önerilir ancak tedavinin sonlandırılması gerekiyorsa iskelet üzerindeki olumsuz etkilerin azaltılmasına yönelik son dozu takiben 6. ayda farklı bir antirezorptif ilaca geçilmelidir(33).

Hipokalsemiye eğilimli olan hastalarda denosumab verilmesini takiben ciddi hipokalsemiler görülebilir. Bu yüzden tedaviye başlanmadan önce vitamin D

eksikliği yerine konmalı ve hastalar tedavi süresince kalsiyum ve vitamin D ile desteklenmelidir(34).

Denosumabın böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanımı güvenli kabul edilmekle birlikte ileri evre kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz hastalarında kullanılması pek de önerilmez. Nedeni bu hasta grubunda denosumab verilmesini takiben ciddi hipokalsemilerin ortaya çıkabilmesidir. Yanı sıra bu hasta grubunda adinamik kemik hastalığı bulunması olasılığı yüksek olduğundan denosumab verilmesi kemik döngüsünün daha fazla baskılanmasına neden olacaktır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hipokalseminin önüne geçilmesi için kalsiyum eksiklikleri yerine konmalı ve uygulama sonrası 10. günde kalsiyum ölçülerek izlenmelidir(35,36).

Uzun süreli denosumab kullanımı ile nadir olarak çene kemiği osteonekrozu ve atipik femur kırıkları da görülebilir(37,38). Osteoporoz tedavisinde 10 yıla kadar kullanımının güvenli olduğu gösterilmiş olmakla birlikte ideal tedavi süresinin ne olduğu henüz yeterince bilinmemektedir.

RANKL TNF α ligand ailesinin bir üyesidir ve osteoblastlar dışında T ve B lenfositler ve dendritik hücreler gibi immün sistem hücrelerinde de sunulur. RANKL tarafından RANK aktivasyonu T hücrelerinin büyümesi ve dendritik hücrelerin aktivasyonu için de gereklidir. Lenf nodu gelişiminde de anahtar bir rol oynar. Bu durum denosumab ile RANK-L inhibisyonunun immün fonksiyonu bozarak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabileceği endişesini doğurmuştur(26). Denosumab ile yapılan bazı çalışmalarda hastaneye yatmayı gerektiren ciddi enfeksiyonların görülme sıklığında artış bildirilmiştir. Bunların başlıcaları divertikülit, apandisit, kulak ve ürogenital kanal enfeksiyonları, pnömoni ve endokardittir. Freedom çalışmasını da kapsayan bazı çalışmalarda ise erizipel, selülit ve ekzema benzeri cilt lezyonları ve dermatolojik reaksiyonların sıklığında artış bildirilmiştir(27,39).

Osteoprotegerin tümör hücrelerinin yaşaması için gerekli bir molekül olan TRAIL (tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand)'e bağlanarak tümör gelişimine karşı savunma

mekanizmasında bozulmaya neden olur. Denosumab doğal benzeri olan osteoprotegerini taklit etmekle birlikte TRAIL'e bağlanmaz. Bu nedenle doku özgüllüğü düşüktür. Kanser gelişimi üzerindeki etkisi iyi bilinmemektedir(26). Denosumab ile kanser ilişkisini araştıran çalışmalar çelişkili bulgular vermiştir. Bazı çalışmalar meme, over ve GİS (gastrointestinal sistem) kanserlerinde artış bildirirken, kanser riskinin artmadığını gösteren çalışmalarda vardır(27,28, 39,40).

Denosumab oral bisfosfonat kullanım koşullarına uyum sağlayamayan, diğer tedavileri tolere edemeyen veya onlara cevapsız olan ve yüksek kırık riski taşıyan hastalarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)

SERM'ler içerisinde osteoporoz tedavisinde kullanılan tek ajan raloksifendir. Raloksifen kemikte östrojen agonisti etki göstererek kemik yıkımında azalmaya neden olurken östrojen tedavilerinden farklı olarak memede östrojen antagonisti gibi davranır, endometriyumda ise nötr etkilidir. Raloksifenin uzun süreli tedavide hem vertebra ve hem de kalçada KMY üzerinde anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Raloksifen tedavisi ile vertebra kırık riskinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiş ancak vertebra dışı kırıklar üzerine etkisi gösterilememiştir(41).

Raloksifen tedavisi postmenopozal kadınlarda vazomotor semptomları ağırlaştırabilir. Ancak östrojenler gibi venöz tromboemboli riskini, yanı sıra ölümcül inme riskini ve serebrovasküler mortalite riskini artırabilir(42,43). Fakat östrojen reseptörü (ER)(+) olan meme kanserli hastalarda invaziv meme kanseri riskinde azalmaya neden olurlar(42). Dolayısıyla raloksifenin invaziv meme kanseri riski yüksek olan ve yanı sıra bisfosfonatları tolere edemeyen veya bu tedaviye uygun olmayan ve fragilite kırığı bulunmayan postmenopozal kadınlarda osteoporozun tedavisinde sınırlı bir kullanım endikasyonu vardır.

Osteoporoz tedavisinde güncel kullanımda olan ilaçların kırık riski üzerindeki etkileri ve başlıca yan etkileri Tablo1'de özetlenmiştir.

Tablo1.Antirezorptif ilaçların vertebra ve kalça kırık riski üzerindeki etkileri ve başlıca yan etkileri (Veriler değişik tasarımları olan farklı çalışmalardan elde edildiğinden karşılaştırma olarak değerlendirilmemelidir)

Antirezorptif ilaçlar	Kırık riski azalması %	Başlıca yan etkiler
Bisfosfonatlar	Vertebra 40-70	Çene kemiği osteonekrozu Atipik femur kırıkları
	Kalça 40-50 (8-10)	Gastrointestinal etkiler Göz sorunları
	Vertebra 68	Kesilme sonrası kırık riski
Denosumab	Kalça 40 (27)	Hipokalsemi İmmün baskılanma-enfeksiyon riskinde artış
	Vertebra 55	Vazomotor semptomlar
Raloksifen	Kalça $\leftrightarrow$ (41)	Venöz tromboemboli Ölümül inme riski

KAYNAKLAR

- Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal osteoporosis: Latest Guidelines Endocrinol Metab N Am 2021;50:167-178.
- Chen JS, Sambrook PN. Antiresorptive therapies for osteoporosis: a clinical overview. Nature Reviews Endocrinology 2012;8: 81-91.
- Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. Endocrine Reviews 1998;19(1): 89-100.
- Diab DL, Watts NB. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Endocrinol Metab N Am 2012; 41: 487-506.
- McClung MR. Bisphosphonates. Endocrinol Metab N Am 2003; 32: 253-271.
- Fleisch H. Bisphosphonates: pharmacology. Semin Arthritis Rheum 1994;23(4):261-262.
- Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone Loss After Denosumab: Only Partial Protection with Zoledronate. Calcif Tissue Int 2017; 101:371.
- Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(4):1555-65.
- Rizzoli R. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: are they all the same? QJM 2011;104(4):281-300.
- Chen, J. S. & Sambrook, P. N. Antiresorptive therapies for osteoporosis: A Clinical overview. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 81–91.
- De Paula F.J.A, Black D.M, Rosen C.R: Osteoporosis: Basic and Clinical aspects. In: Williams Textbook of Endocrinology, Melmed S, Auchus R.J, Goldfine A.B, Koenig R.J, Rosen C.J (eds). 14th ed. Philadelphia:Elsevier, Inc. 2020:1256-97.
- Zhang J, Saag KG, Curtis JR. Long-term safety concerns of antiresorptive therapy. Rheum Dis Clin N Am 2011; 37:387-400.
- Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. N Engl J Med 2003; 348:1503.
- Etminan M, Forooghian F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: a retrospective cohort study. CMAJ 2012; 184:E431.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 2015; 30:3.
- Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med 2008; 121:475.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. 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.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg 2022; 80:920.
- Adler R. Update on rare adverse events from

- osteoporosis therapy and bisphosphonate drug holidays. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2021; 50:193-203
20. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2267.
 21. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014; 29:1.
 22. Miller PD. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? *Semin Dial* 2007;20:186.
 23. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809.
 24. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009;32:219.
 25. Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM, et al. Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Osteoporos Int* 2012;23:233.
 26. Anastasilakis A, Toulis KA, Anastasilakis CD, Makras P. Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. *Therapeutics and Clinical Risk management* 2012; 8: 295-306.
 27. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8): 756–65.
 28. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015;26(12):2773–83.
 29. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(7):513–23.
 30. Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther* 2022;39(1):58-74.
 31. Zeytinoglu M, Naaman SC, Dickens LT. Denosumab discontinuation in patients treated for low bone density and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2021; 50:205-222.
 32. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J. 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(2):222-229.
 33. Saul D, Drake MT. Update on approved osteoporosis therapies including combination and sequential use of agents. *Endocrinol metab N Am* 2021; 50:179-191.
 34. Geller M, Wagman RB, Ho PR, Siddhanti S, Stehman-Breen C, Watts NB, Papapoulos S. Early findings from Prolia post marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia, and anaphylaxis. *Osteoporosis International* 2014; 25(Supplement 2): 56–57.
 35. Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:818.
 36. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1829.
 37. Rachner TD, Platzbecker U, Felsenberg D, Hofbauer LC. Osteonecrosis of the jaw after osteoporosis therapy with denosumab following long-term bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:418.
 38. Cating-Cabral MT, Clarke BL. Denosumab and atypical femur fractures. *Maturitas* 2013; 76:1.
 39. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2149.
 40. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 23; 354 (8):821-31.
 41. Ettinger B, Black D M, Mitlak B H, Knickerbocker R K, Nickelsen T, Genant H K, Cummings S R. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*;1999;282(7), 637–645.
 42. Barrett-Connor, E. et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–137.
 43. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum, R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99, 338–342.