

## Osteoporotik Kalça Kırıklı Hastada Medikal Tedavi

### Medical Treatment in Patients with Osteoporotic Hip Fracture

Yeşim KIRAZLI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Özet

İkinci kalça kırığı insidansının oldukça yüksek olduğu, kalça kırığı geçirenlerin %6-10'unun 4 yıl içinde ikinci bir kalça kırığı geçirdiği bilinmektedir. Önceki kalça kırığı sadece yeni bir kalça kırığı için değil, aynı zamanda vertebra, ön kol kırığı gibi diğer osteoporotik kırıkların geçirilmesi için de önemli bir risk faktörüdür. Kalça kırığı sonrası dual-enerji X-ray absorpsiyometre tetkiki istenmesi ve tedavi oranları halen çok düşük düzeylerde. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılan hastalara daha çok tedavi uygulanmaktadır. Dolayısı ile kırık geçiren kişilere ortopedi kliniğinde iken kemik mineral yoğunluğu istenmesi osteoporozun değerlendirilmesini ve tedavi oranını arttırabilir. Osteoporozla ilişkili tüm kılavuzlar osteoporotik kırık geçirmiş bir kişinin mutlaka medikal tedavi yöntemleriyle tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Kalsiyum ve D vitamini destek tedavisi osteoporoz tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Kırıkların engellenmesi için minimum etkin doz kalsiyum için 1200 mg/gün; D vitamini için ise 800 IU/gündür. Kalça kırığını engellemede etkin osteoporoz tedavi ajanları bulunmaktadır. Ancak kırığı önlemeye yönelik koruyucu önlemler ve kırık sonrası tedavi halen çok yetersizdir. Hastalara medikal tedavi önerilse bile büyük kısmı erken dönemde tedaviyi bırakır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2009; 55 Özel Sayı 1: 46-50.*

**Anahtar Kelimeler:** Kalça kırığı, osteoporoz, medikal tedavi

#### Summary

The incidence of second hip fracture is high, reaching to 6-10% in the first four years after the first hip fracture. Previous hip fracture is not only a risk factor for subsequent hip fracture but also for other osteoporotic fractures including vertebra and distal radius. The incidences of osteoporotic diagnostic test requests including dual-energy X-ray absorpsiyometry and treatment are still very low. Patients who undergo a bone mineral density examination are more likely to receive treatment. Therefore, ordering a bone mineral density examination in the orthopaedic clinics can dramatically improve osteoporosis evaluation and treatment rates following fragility fractures. Different guidelines all agree that older individuals with previous osteoporotic fractures should receive treatment. Calcium and vitamin D treatment forms the basis of any treatment for osteoporosis. The minimum effective dose to prevent osteoporotic fractures is 1200 mg/day for calcium and 800 IU/day for vitamin D. There are some effective agents to prevent hip fractures. There is a low rate of primary prevention and a still insufficient post-fracture therapy, along with an early discontinuation of osteoporosis medication in patients with previous hip fracture. *Turk J Phys Med Rehab 2009; 55 Suppl 1: 46-50.*

**Key Words:** Hip fracture, osteoporosis, medical treatment

Osteoporozun Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 1,5 milyon kırığa neden olduğu, bu sayının en az 1/5'ini (yılda 300.000 adet) kalça kırıklarının oluşturduğu ve sadece kalça kırık insidansının meme kanseri yıllık insidansından daha fazla olduğu bilinmektedir. Bir yıl içinde osteoporotik kırıklar için harcanan tutarın meme kanseri için tüketilen miktardan daha fazla olması nedeniyle de osteoporozun ne kadar önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğu açıktır.

Kalça kırıklarının genel insidansı çeşitli çalışmalar yoluyla araştırılsa da, ikinci kalça kırığı epidemiyolojisi aynı derinlikte incelenmemiştir. Yapılan az sayıdaki çalışmada ikinci kalça kırığı insidansının oldukça yüksek olduğu, kalça kırığı geçirenlerin

%6-10'unun 4 yıl içinde ikinci bir kalça kırığı geçirdiği bilinmektedir (1,2). Kalça kırığı geçiren 12 kişiden birinin 2 yıl içinde ikinci kalça kırığı geçirmesi söz konusudur (3). İkinci kalça kırığı riski, birinci kalça kırığını izleyen ilk 8 ayda giderek artar ve 8. ayda maksimum seviyeye çıkar (2). Önceki kalça kırığı sadece yeni bir kalça kırığı için değil, vertebra, ön kol kırığı gibi diğer osteoporotik kırıklar için de önemli bir risk faktörüdür (4). Tüm bu gerçekler nedeniyle konuyla ilgili değişik kılavuzlarda osteoporozun önlenmesine yönelik farklı öneriler olmasına rağmen tüm kılavuzlar osteoporotik kırık geçirmiş bir kişinin mutlaka medikal tedavi yöntemleriyle tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

İkinci kalça kırığı geçirme riskinin bazı faktörlerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunlar ilk kalça kırığından sonra egzersiz olarak yürüyüş yapmama, kötü mobilite, tekrarlayan düşmeler, derinlik duygusunda bozulma, düşük vücut ağırlığı, düşük kemik mineral yoğunluğu, osteomalazi, kognitif bozukluk, nörolojik hastalıklar ve huzurevinde yaşamadır (1). Ayrıca psikotrop ilaçların yürüyüşü bozduğu ve düşme riski ile düşmeyle ilişkili kırıkları arttırdığı bilinmektedir. Bu ilaçların ilk kırıktan sonra yaygın olarak kullanıldığı, ikinci kırık olduğu sırada hastaların 2/3'nün, düşme riskini arttıran ilaçları almakta olduğu gözlenmiştir (3).

Kalça kırığı geçiren bir kişi mutlaka tedavi edilmelidir. Kamel ve ark. 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında (5), kalça kırığı nedeniyle hospitalize edilen kişilerde Dual-X-Ray Absorbsiyometri (DXA) çekiminin %3 oranında yapıldığını, kalsiyumun %8, D vitamininin %4 oranında verildiğini, diğer osteoporoz ajanlarıyla tedavinin %1 dolayında olduğunu belirterek, bu hasta grubunda osteoporoz tanısı ve tedavisi başarısızlığını bildirmişlerdir. Daha sonraki yıllarda DXA cihazlarının yaygınlaşması ve osteoporoz tedavi ajanlarının etkinliklerinin çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış olması nedeniyle tedavi oranlarının artması beklenebilir. İki bin altı yılında yayınlanan ve hemen hemen tüm İtalya'yı kapsayan, 2191 adet daha önce kalça kırığı geçirmiş ambulatuar durumdaki hastayı içeren bir çalışmada kalça kırığı öncesi osteoporoz tedavisi almakta olan hastaların bile %20'sinin tedaviye kestikleri, daha önceden hiçbir tedavi almayanların kırık sonrası sadece %40'nın tedaviye başladıkları gösterilmiştir (6). Ayrıca hastaların %52'si osteoporoz için verilen ilaçlarını ortalama 1,4 yıl sonra bırakmışlardır. Lojistik regresyon analizlerine göre yaşın artması, hastanın ağrısının olması ve osteoporoz için DXA gibi bir tanı testinin yapılmamış olması ilacı kesme olasılığı üzerinde pozitif bir etkiye sahiptir. Diğer yandan kadın cinsiyet, ilacı kesme olasılığını yarı yarıya azaltmaktadır. Daha genç yaşlarda ortaya çıkan distal radius kırığı durumunda ise osteoporoz farkındalığı ve tedavisi daha da düşük oranlardadır (7). Bir çalışmada distal radius kırığı sonrası hastaların %21'ine DXA incelemesi yapıldığı, %27,5'ine ise osteoporoz tedavisi başlatıldığı belirtilmiştir. Aynı çalışmanın ikinci ayağında ise DXA yapılanlarda tedavi oranının yapılmayanlara göre 2,5 kat fazla olduğu gösterilmiştir (7). Tüm bu çalışma sonuçları osteoporotik kırıklı hastalara daha ortopedi kliniğinden taburcu olmadan önce DXA tetkik yapılmasının veya planlanmasının önemini göstermektedir.

## Medikal Tedavi Yöntemleri

### Kalsiyum ve D Vitamini Destek Tedavisi

Konuyla ilgili çok sayıdaki literatür, D vitamininin etkisinin kullanılan analoğa, doz ve kırık tipine göre değiştiğini göstermektedir. Vitamin D2 (ergokalsiferol) yerine Vitamin D3 (kolekalsiferol) tercih edilmektedir. İki bin altı yılında yayınlanan Cochrane analizi tek başına kullanılan D vitamininin kalça kırığı ve vertebral kırık üzerine etkili olmadığını, kalsiyum ve D vitamininin birlikte kullanılmasının kırıkları engellemede başarılı olduğunu ve bu etkinin özellikle huzurevinde yaşayan yaşlılarda daha belirgin görüldüğünü vurgulamaktadır (8).

Huzurevlerinde kalan, subklinik D vitamini yetmezliği olan yaşlılarda sadece kalsiyum ve D vitamininin kullanıldığı bir çalışmada; günde 1200 mg elemental kalsiyum ve 800 IU D vitamini alanlar ile plasebo karşılaştırılmıştır. On sekiz ay sonunda nonvertebral kırıkların %32, kalça kırıklarının ise %43 azaldığı gösterilmiştir (9). Birçok meta-analizden bazılarında kalsiyum ve stan-

dart D vitamini için kırık riskinde azalma gösterirken, bazılarında da gösterilememiştir. Diğer bir deyişle sonuçlar tutarlı değildir. İki bin yedi yılında yapılan bir meta-analiz tüm kanıtları detaylı incelediği ve önemli sorulara açık yanıtlar verdiği için oldukça değerlidir (10). Bu meta-analize 50 yaş ve üstü kalsiyum/D vitamini kullanmakta olan 64,000 kişinin yer aldığı 29 randomize çalışma dahil edilmiştir. Bu meta analizde destek tedavi alanlarda tüm tipteki kırıkların %12 azaldığı gösterilmiştir. Tedavi uyumu olanlarda bu oran iki kat artmış ve %24'e çıkmıştır. Etkinlik 70 yaş üstü kişilerde, huzurevlerinde yaşayanlarda, diyetle kalsiyum alımı düşük olanlarda, kemik mineral yoğunluğu (KMY) değişikliği tedavi sırasında  $\geq$ %1 artış gösterenlerde daha belirgindir. Kırıkların engellenmesi için minimum etkin doz kalsiyum için 1200 mg/gün; D vitamini için ise 800 IU/gündür. Kalsiyum gereksiniminin mümkün olduğunca en büyük kısmı diyetle sağlanmalıdır.

D vitamini sadece kemik mineral yoğunluğunu artırarak değil, aynı zamanda kas gücü, denge ve alt ekstremitte fonksiyonları üzerindeki olumlu etkiyle düşmeleri azaltarak osteoporotik kırıklar üzerinde olumlu etkiye sahip olur. Düşmelerin engellenmesi için de minimum etkin D vitamini dozunun 800 IU/gün olduğu belirtilmiştir (11).

D vitamini analogları (1,25-hidroksivitamin D ve 1-hidroksivitamin D), plasebo ile karşılaştırıldıklarında 3 meta-analizde vertebral kırık riskinin azaldığından söz edilebilir. Non-vertebral ve kalça kırıkları için ise kanıtlar karışıktır. Alfakalsidol ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada nörolojik hastalık nedeniyle immobilize olmuş yaşlı bireylerde kalça kırığı riskinin tedavi grubunda azalmış olduğu gösterilmiştir (8).

D vitamini tedavisindeki amaç kişinin serum 25 hidroksivitamin D seviyelerinin 20-25 ng/ml üzerinde tutulmasıdır. Bu amaca ulaşmayı sağlayacak kadar D vitamini dışarıdan destek olarak verilmelidir. Günlük D vitamini alımı konusunda uyumlu olmayan kişilerde daha uzun aralarla tedavi yoluna gidilebilir. Ayda bir kez 50,000 IU ve ayda bir kez 100,000-300,000 IU oral veya her 4-12 ayda bir enjeksiyon yoluyla 300,000 IU D vitamini kullanılan çalışmalarda hiperkalsemi kanıtına rastlanmamıştır. Günde 2000 IU'den fazla D vitamini kullanılan bazı olgularda hiperkalsemi gelişmiştir.

## Bisfosfonatlar

### Alendronat

Alendronat nitrojen içeren bir bisfosfonat olup, kemik kaybının engellenmesinde, postmenopozal osteoporoz ve glukokortikoid kullanımına bağlı gelişen osteoporoz tedavisinde FDA onayı almıştır. On mg günlük ve 70 mg haftalık dozu bulunmaktadır. Yurt dışında ayrıca 5 mg günlük ve 35 mg haftalık dozu bulunmaktadır. Yeni menopoza girmiş kadınlarda kemik kaybının engellenmesinde ve erkekler ile östrojen eksikliği olmayan kadınlarda glukokortikoid osteoporozu tedavisi için onay almış olan doz 5 mg günlük veya 35 mg haftalık dozdur. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde ve östrojen eksikliği olan kadınlardaki glukokortikoid osteoporozu tedavisinde onay almış olan doz 10 mg günlük veya 70 mg haftalık dozdur. Haftalık dozun günlük doza eşdeğer KMY ve biyokimyasal belirleyicilerde değişiklik yaptığı gösterilmiştir ancak haftalık dozu günlük dozla karşılaştıran kırık verisi bulunmamaktadır.

Kırık Müdahale Çalışması-Fracture Intervention Trial-(FIT) ile osteoporozlu 3658 kadında 3-4 yıl boyunca alınan alendronat tedavisinin yeni kırık gelişimi riski üzerindeki etkisi araştırılmıştır (12). FIT çalışmasında postmenopozal osteoporozlu vertebra kırığı

olan kadınlarda 3 yılda kemik rezorbsiyon belirleyicilerinde %59 azalma, lomber vertebra KMY'de %6,2, femur boyun KMY'de %4,1 artış gösterilmiştir. Alendronatın osteoporozlu kadınlarda kalça kırıklarını azaltmadaki etkinliği FIT çalışmasında açıkça gösterilmiştir. Kalça kırık riskindeki azalma 3 yıl boyunca alendronat alan ve daha önceden vertebra kırığı bulunan kadınlarda %51, 4 yıl boyunca alendronat alan ve vertebra kırığı bulunmaksızın sadece osteoporozu olanlarda (femur boynunda T-skoru  $\leq$  -2,5 SD olarak tanımlanmış) ise %56 şeklindedir. Kalça kırıklarını önleyici etkisi, vertebral kırıkları olan ve olmayan kadınlarda 18. aydan itibaren anlamlı olup ( $p < 0,05$ ), bu etki 36. ay boyunca korunmuştur.

Randomize, kontrollü çalışmaların bir meta-analizi alendronatın osteoporozlu postmenopozal kadınlarda kalça kırıklarını %55 dolayında azalttığını göstermiştir (13). Bu meta-analizde ayrıca kalça kırık riskindeki azalmanın alendronat tedavi grubundaki kemiğe özgü alkalin fosfat düzeylerindeki azalma ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.

Kalça kırıklı yaşlılarda cerrahi tamir hemen sonrası alendronatın anti-rezorbif etkinliğini gösteren ilk çalışmada 239 kalça kırıklı hasta iki gruba randomize edilmiş ve bir gruba sadece kalsiyum (500 mg/gün) ve D vitamini (400 IU/gün) verilirken diğer gruba bunlara ek olarak alendronat (70 mg/hafta) verilmiştir. Alendronat grubunda total kalça KMY %2,32, trokanterik KMY %2,96 artmıştır. Kemik döngüsü belirleyicileri alendronat grubunda azalmıştır. İki grup arasında anlamlı femur boyun ve lomber bölge KMY değişikliği saptanmamıştır. Bu çalışmada kırık son nokta olarak ele alınmıştır. Araştırmacılar alendronatla elde edilen KMY üzerindeki etkinliğin ileride ki kırık oranlarını da pozitif olarak etkileyebileceğini belirtmişlerdir (14).

#### Risedronat

Risedronat nitrojen içeren bir bisfosfonat olup, kemik kaybının engellenmesinde, postmenopozal osteoporoz ve glukokortikoid osteoporozu önlem tedavisinde FDA onayı almıştır. Beş ve 35 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. Osteoporozun hem önlenmesi, hem de tedavisinde önerilen doz günde 5 mg veya haftada bir kez 35 mg olarak kullanılmaktadır.

ABD, Avrupa ve Avustralya'yı kapsayan iki büyük çalışmada vertebra kırığı olan 60'lı yaşların sonlarındaki postmenopozal kadınlarda risedronatın yeni vertebra kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Amerikan çalışmasında (85 yaş altı, postmenopozal, en az 1 vertebra kırığı olan 2458 kadın hastada yapılmış randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, 3 yıllık çalışma) günde 5 mg risedronat kullanımıyla nonvertebral kırıklar %39 oranında azalmıştır (15).

Risedronatın yaşlı kadınlarda kalça kırık riskine etkisinin araştırıldığı büyük bir çalışmada (Hip Intervention Program- HIP çalışması) iki grup hasta oluşturulmuştur (16). Birinci gruba 70-79 yaşları arasında t skoru değerlerine göre osteoporoz tanısı almış olan 5445 kadın alınmıştır. İkinci gruba ise 80 yaş ve üstü 3886 kadın alınmıştır. İkinci gruptaki kişilerde ya femur boynunda düşük KMY mevcuttur ya da KMY değerlerine bakılmaksızın kalça kırığı için en az bir iskelet dışı risk faktörü olması gerekmektedir. Hastalar iki gruba randomize edilip, 3 yıl boyunca ya risedronat, ya da plasebo almışlardır. Birinci grupta (70-79 yaşları arasında t skoru değerlerine göre osteoporoz tanısı almış olan kişilerde) risedronat kullanımı kalça kırık riskinde eğer kişilerde sadece düşük kemik kütlesi söz konusuysa %40 dolayında, düşük KMY yanı sıra daha önceden vertebra kırığı da varsa %60 dolayında azalma ile sonuçlanmıştır. İkinci grupta (primer olarak iskelet dışı risk faktörlerine göre seçilmiş grup) ise risedronat kullanımı kalça kırık riskinde azalma ile sonuçlanmamıştır. HIP çalışması grup 2 sonuçlarının yorumu, bisfos-

fonatların tedavide verilmesinde KMY ölçümü ile osteoporoz tanısı almış kadınların hedeflenmesi gereğini vurgulamaktadır. Risedronat tedavisi ile vertebra dışı kırık riskinde azalma daha tedavinin 6. ayından itibaren istatistiksel olarak anlamlıdır.

#### İbandronat

Azot içeren bir bisfosfonat olan ibandronatın osteoporozun hem önlenmesi, hem de tedavisinde önerilen dozu günde 2,5 mg tablet veya ayda bir kez (her ayın aynı tarihinde) 150 mg tablet şeklindedir. Her 3 ayda bir 3 mg IV ibandronat uygulaması da osteoporoz tedavisi için onay almıştır.

Günlük ve aralıklı oral ibandronatın kırıklar üzerindeki etkinliği BONE (the iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) çalışmasında araştırılmıştır (17). Hastalar randomize edildikten sonra ya 2,5 mg/gün ibandronat, ya her üç ayın ilk 24 gününde gün aşırı 20 mg ibandronat, ya da plasebo tedavi almışlardır. Günlük ve aralıklı uygulama ile yeni morfometrik vertebra kırıkları sırasıyla %52 ve %50 oranında azalmıştır. Yüksek riskli hastaları içeren bir alt grupta (femur boyun T-skor  $<$  -3,0 SD) nonvertebral kırık insidansı %69 azalmaktadır.

Bazı veri-tabanlarını inceleyerek, osteoporoz tedavi ajanlarını kullanmakta olan hastaları (ibandronat=7345 kişi, alendronat=35,865 kişi, risedronat= 20,972 kişi) retrospektif olarak değerlendiren VIBE (Evaluation of Ibandronate Efficacy) çalışmasında, gerçek-yaşam klinik ortamında aylık ibandronat veya haftalık bisfosfonat tedavisi almakta olanlarda 12. aydaki kalça kırık veya nonvertebral kırık riskinin benzer olduğu gösterilmiştir (18). Vertebra kırık riskinin ise ibandronat kullananlarda daha düşük oranda olduğu da vurgulanmıştır.

#### Zoledronik Asid

Zoledronik asidin postmenopozal osteoporozlu kişilerde vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarının engellenmesinde etkinliğinin gösterilmiştir ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde onay almıştır. Ayrıca osteoporotik kalça kırığı sonrasında yeni gelişecek kırıkların engellenmesinde FDA onayı almış olan tek ajandır.

Zoledronik asid yılda 1 kez, 5 mg (100 ml solüsyon içinde) dozda intravenöz olarak ofis ortamında 15 dakika içinde uygulanır.

Zoledronik asidin postmenopozal osteoporozda etkinliğini saptamak amacıyla yapılan HORIZON-PFT çalışmasında 3881 hastaya başlangıç, 12 ve 24 aylarda zoledronik asid uygulaması yapılmıştır. Hastalar 3 yıl boyunca izlenmişler ve plasebo grubu ile karşılaştırılmışlardır (19). Bu çalışmada primer son nokta olarak yeni vertebra kırığı ve kalça kırığı alınmıştır. Zoledronik asid grubunda morfometrik vertebra kırığı riski 3 yıl içinde %70, kalça kırığı riski %41 azalmıştır.

HORIZON Yinelenen Kırık Çalışmasına ise son 3 ay içinde osteoporotik kalça kırığı nedeniyle cerrahi işlem yapılmış, yaş ortalaması 74,5 olan kişiler alınmış ve primer hedef olarak yeni klinik kırık geçirme oranları göz önünde tutulmuştur (20). Zoledronik asid uygulanan grupta yeni klinik kırık geçirme riski plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama 19 ay içinde %35 azalmıştır. Zoledronik asid uygulaması mortalite oranını da %28 azaltmıştır. Kalça kırığı geçirmiş olan bu kişilerde en fazla görülen ölüm nedenleri aritmi, diğer kardiyak, inme, pnömoni ve neoplazidir. Zoledronik asid aritmi ve pnömoniyeye bağlı ölüm oranlarını azaltmıştır. Zoledronik asidin ölüm görülme oranı üzerindeki yararlı etkisinin sadece sekonder kırıkların engellenmesiyle açıklanamayacağı; bu ajanın akut hastalıktan iyileşme yeteneği ve fizyolojik rezerv üzerinde de etkisi olabileceği şeklinde bir sonuca varılmıştır. Çalışmanın yeni analizleri maksimum etki için zoledronik asidin kalça kırığından en az 6 hafta sonra uygulanması gerektiğini göstermektedir.

Yılda tek doz olarak 15 dakika IV infüzyon ile verilmesi, hasta uyumunu arttıracak ve etkinliği pekiştireceği için önemli bir avantaj sayılabilir.

#### **Stronsiyum Ranelat**

Stronsiyum ranelat vertebra ve kalça kırık riskinin azaltılmasında postmenopozal osteoporoz tedavisi için onay almış bir ajandır (21). Stronsiyum ranelatin hem kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği, hem de kemik formasyonunu stimüle ettiği konusunda bazı kanıtlar mevcuttur. Önerilen doz ağız yoluyla 2 gr saşe formunun günde bir kez alınmasıdır.

Beş yıl süreyle yapılan çalışmalarda çeşitli hasta gruplarında hem vertebra, hem de vertebra dışı bölgelerde etkinliği gösterilmiştir. TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) çalışmasında stronsiyum ranelatin non-vertebral kırık etkinliği araştırılmıştır (22). Çalışmaya femur boynu T-skoru -2,5 altında olan 74 yaş üzeri kadınlar veya bir ek risk faktörü olan 70-74 yaş arası kadınlar alınmıştır. Tüm nonvertebral kırıklar %16 oranında azalmıştır; kalça kırıkları ise t skoru -2.4 altında olan, 74 yaş üstü kadınlarda %36 azalmıştır. Reginster ve ark. (23) yaptıkları çalışmada, kalça kırığı riski %43, vertebra kırığı riski %24 oranında azalmıştır. Beş yıl sonrasında da, stronsiyum ranelatin güvenlilik profilinin 3 yıllık verilerle karşılaştırıldığında farklılık göstermediği gözlenmiştir. Bu bulgular stronsiyum ranelatin vertebra kırıkları ve kalça kırıklarının da dahil olduğu nonvertebral kırık insidansı üzerine azaltma şeklinde etkisinin 5 yıl boyunca devam ettiğini göstermiştir.

SOT1 ve TROPOS çalışmalarına katılan 80-100 yaş arası 1488 hastayı kapsayan havuz analizinde stronsiyum ranelat kullanımı ile 3 yıl içinde vertebra kırık riskinin %32, nonvertebral kırık riskinin ise %31 oranında azaldığı gösterilmiştir (24). İlaç yaşlılarda iyi tolere edilmiştir ve güvenlik profili gençlere benzer bulunmuştur. Böylece çok yaşlı hastalarda da bu ajanın etkin olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç en yaşlılarda bile, kırık riskini azaltmak için çok geç kalınmadığının gösterilmesi açısından önemlidir.

#### **Paratiroid Hormon (PTH)**

Eşsiz etki mekanizması nedeniyle paratiroid hormon (PTH) kemik için onay almış olan tek anabolik ajan olup, kemik kütlesinde (özellikle vertebrada) antirezorptif ajanlarla olduğundan daha fazla artışa olur. PTH tedavide iki şekilde kullanılmaktadır. Rekombinant insan PTH (1-34) fragmanı teriparatid adını almıştır; biyokimyasal sentetik metodlarla oluşturulmuş amino-terminal insan fragmanıdır. İkinci kullanım şekli ise değiştirilmemiş insan rekombinant molekülü PTH (1-84)'dür. Her iki ajanla da tedavinin vertebra kırık riskini anlamlı azalttığı, teriparatidin ayrıca nonvertebral kırıklar üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir.

Teriparatid kırık için yüksek riskli olan veya daha önceki osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş olan/bunları tolere edemeyen idiopatik/hipogonadal osteoporozlu erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda tedavi için FDA onayı almıştır. PTH(1-84) FDA onayı almamıştır; ancak Avrupa'da onaylıdır. PTH(1-84)'ü PTH(1-34) ile karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir.

PTH tedavisi için uygun adaylar osteoporozla ilişkili kırıklar için yüksek risk altındaki kadın ve erkeklerdir. Bu tanımlama osteoporoz tanı sınırları içinde KMY'si olan ve klinik/radyografik vertebra kırıkları ile diğer osteoporotik kırıkları geçirmiş olan kişileri veya kırıkları olmadığı halde çok düşük KMY'si olanları (T-skor <-3 SD) içermektedir.

Teriparatid ile yapılmış en büyük çalışma olan Neer ve ark.'nın (25) çalışmasına, daha önceden vertebra kırığı olan, ortalama 70 yaşında 1637 postmenopozal kadın alınmıştır. Ortalama 19 ay içinde teriparatid lomber BMD'yi %9,7 arttırmıştır; vertebral ve non-

vertebral kırıklar sırasıyla %65 ve %54 olarak azalmıştır. PTH tedavisinin uygulandığı çalışmalar 18-24 ay süreyle yapılmış olup, teriparatidin nonvertebral kırıklar üzerindeki etkinliğinin tedavi bitiminden sonra 30 ay süreyle devam ettiği bilinmektedir (26). Tedavi süresi 24 ayı geçmemelidir.

#### **Osteoporozda Medikal Tedaviye Uyum**

Tüm kalça kırıklı hastalar kalsiyum ve D vitamini tedavisine adaydır; çünkü kalça kırığı nedeniyle hastaneye yatış yapılan yaşlı hastaların %50'sinde D hipovitaminozuna bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm gelişmiş olduğu fark edilmiştir (27). Kalça kırığı nedeniyle cerrahi tamir yapılan ve ortopedi servisinde taburcu olurken kalsiyum ve D vitamini önerilen hastaların 6 ay sonra sadece %36,7'sinin destek tedavie devam ettiği gözlenmiştir (28). Kalsiyum- D vitamini tedavisine uyumu belirleyen en önemli faktörler; taburcu olurken kalsiyum-D vitamini tedavisine ek olarak bisfosfonat önerilmiş olması, demans olmaması, hastanın 6 veya daha az ilaç kullanıyor olması ve hastanın daha sonrası için planlı bir kontrole davet edilmiş olmasıdır.

Osteoporoz tedavisinde yaygın kullanılan bisfosfonat tedavisine de uyum çok düşüktür. Oral bisfosfonatlara uyumun değerlendirildiği 24 aylık bir sürede hastaların sadece %20'sinin tedaviye uyumlu olduğu gözlenmiştir. Haftalık/aylık bisfosfonatların kullanılmasıyla uyumun arttığı gözlenirse de, uyum halen suboptimal düzeylerde (29).

#### **Ne Kadar Süreyle Tedavi Yapılmalıdır?**

Tedavi kesildiği zaman görülen kemik döngüsündeki artışın büyüklüğü ve belirgin bir kemik kaybının olup olmaması hastanın yaşına, total kümülatif doza ve kullanılan bisfosfonata bağlıdır. Alendronatla tedavi edilen erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda 1-3 yıl tedaviden sonra kemik rezorbsiyon belirleyicileri 6 ay içinde yükselir; kemik kaybı 1-2 yıl içinde gözlenmeye başlar. Beş yıl süreyle tedavi edilen yaşlı osteoporotik kadınlarda ise, tedavinin bırakılmasını takiben ilk 2 yılda KMY'de belirgin düşme ve biyokimyasal belirleyicilerde yükselme olmamıştır. Risedronat tedavisi kesildikten sonra ise KMY paterni ve kemik döngüsündeki değişikliklerin alendronat tedavisi kesildikten sonra gözlenenden farklı olacağı düşünülmektedir. Risedronat kesildikten sonra kemik döngüsü üzerindeki etkinin kaybı daha hızlıdır; 5-7 yıllık tedaviden sonra bile 12 ay içinde kemik döngüsünde belirgin artış ve kemik kaybı başlar (30).

Bir sigorta veri tabanına dahil 9063 hastanın kalça kırığı riskinin analizi en az 2 sene süreyle bisfosfonat tedavi alanlarda tedaviyi bıraktıktan sonra en az bir sene süreli olarak vertebra ve kalça kırıklarına karşı koruma sağlandığını göstermiştir (31). Bir yıl ilaç tatili için mantıklı bir süre olabilir. Hatta tedavi ile T-skoru -2,5'dan daha fazla olanlar birkaç yıl süreyle kontrol altında olarak tedaviyi bırakabilir. Ancak kalça kırığı geçirmiş kişiler gibi yüksek riskli grupta olanlar sürekli tedaviden yarar görürler. Zaten bu grup hastada tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği büyük bir sorun oluşturmamaktadır. Çünkü kalça kırığı geçirmiş kişilerin %80'i kırık sonrası 10 yıl içinde kaybedilmektedir.

#### **Sonuçlar**

- Kırık geçirmemiş ancak yüksek riskli kişilerde osteoporoz tedavisi oranı çok düşüktür.
- Kalça kırığı geçirmiş kişilerde gelecekte yeni bir osteoporotik kırık geçirme olasılığı yüksektir.
- Kırık sonrası tedavi halen çok yetersizdir.
- Osteoporoz tedavisi ajanları kırıkların engellenmesinde etkindir.
- Hastalara medikal tedavi önerilse bile büyük kısmı erken dönemde tedaviyi bırakır.



**Kaynaklar**

1. Chapurlat RD, Bauer DC, Nevitt M, Stone K, Cumming SR. Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2003;14:130-6.
2. Yamanashi A, Yamazaki K, Kanamori M. Assessment of risk factors for second hip fracture in Japanese elderly. *Osteoporos Int* 2005;16:1239-46.
3. Lönroos E, Kautiainen H, Karppi P, Hartikainen S. Incidence of second hip fractures. A population-based study. *Osteoporos Int* 2007;18:1279-85.
4. Kanis JA, Johnell O, De Laet C. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35:375-82.
5. Kamel HK, Hussain MS, Tariq S, Perry HM. Failure to diagnose and treat osteoporosis in elderly patients hospitalized with hip fracture. *Am J Med* 2000;109:326-8.
6. Carnevale V, Nieddu L, Romagnoli E, Bona E. Osteoporosis intervention in ambulatory patients with previous hip fracture: a multicentric, nationwide Italian survey. *Osteoporos Int* 2006;17:478-83.
7. Rozental TD, Makhni EC, Day CS, Bouxsein ML. Improving evaluation and treatment for osteoporosis following distal radius fractures *JBJS* 2008;90:953-61.
8. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3):CD000227.
9. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women *N Engl J Med* 1992;332:1637-42.
10. Tang BM, Eslick GD, Nowson C. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
11. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006;27;166(4):424-30.
12. Black DM, Thompson DE, Bauer DC. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
13. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. Hip fracture protection by alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a review of literature. *Clin Interv Aging* 2008;3:483-9.
14. Cecilia D, Jodar E, Fernandez C, Resines C. Effect of alendronate in elderly patients after low trauma hip fracture repair. *Osteoporos Int* 2008; Oct 28 (Epub ahead of print).
15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;13;282(14):1344-52.
16. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
17. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:792-8.
18. Harris ST, Reginster JY, Harley C, Blumentals WA, Poston SA, Barr CE, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: The eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone* 2009 Jan 9. [Epub ahead of print].
19. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-year zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis *N Engl J Med* 2007;3;356(18):1809-22.
20. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD for the Horizon Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;1;357(18):1799-809.
21. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JA, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*; 19(4):399-428.
22. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
23. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Arth Rheum* 2008;58(6):1687-1695.
24. Seeman E, Vellas B, Benhamon C, Aquina JP. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral and vertebral fractures in women eighty years of age and older. *JBMR* 2006;21:1113-20.
25. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
26. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marciniowska E, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507-13.
27. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
28. Giusti A, Barone A, Razzano M, Oliveri M, Pizzonia M. Persistence with calcium and vitamin D in elderly patients with hip fracture. *J Bone Miner Metab* 2009;27:95-100.
29. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18:1023-31.
30. Sebba A. Osteoporosis: how long should we treat? *Curr Opin Endocrinol* 2008;15:502-7.
31. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int* 2008;19:1613-20.