



Osteoporoz Tedavisine Yetersiz Yanıt

Inadequate Response to Osteoporosis Treatment

Ayşegül Yaman, Oya Özdemir, Yeşim Gökçe Kutsal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Osteoporozu olan hastalarda etkin bir tedavi ile kemik mineral yoğunluğunda artış ve kırık riskinde azalma sağlandığı bilinmektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda osteoporoz tedavisine yetersiz yanıt meydana gelebilmektedir. Her ne kadar, bu konuda yapılan çalışmalarda "tedaviye yetersiz yanıt" kavramı, kemik mineral yoğunluğu değerlerindeki değişimin miktarı ve/veya kırık gelişimi göz önüne alınarak tanımlanmaya çalışılsa da, halen bu konuda tam bir fikir birliği oluşturulamamıştır. Bu yazıda; osteoporozda tedavi yaklaşımları, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, osteoporoz tedavisine yetersiz yanıt kavramı ve yetersiz yanıt olan hastalara uygulanması gereken yaklaşımlar güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir. (Türk Osteoporoz Dergisi 2014;20: 65-70)

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, tedaviye yanıt, kırık

Summary

It is well-known that effective treatment in patients with osteoporosis increases bone mineral density and decreases the risk of fractures. However, inadequate response to osteoporosis treatment may occur in some patients. Although, the concept of "inadequate response to treatment" is defined by considering the amount of the change in bone mineral density and/or the development of fractures in the relevant studies, no consensus on this issue has been reached yet. In this article, treatment approaches for osteoporosis, assessment of response to the treatment, the definition of inadequate response to osteoporosis treatment and approaches that should be applied in patients with inadequate response to treatment, were reviewed in the light of current literature. (Turkish Journal of Osteoporosis 2014;20: 65-70)

Key words: Osteoporosis, treatment response, fracture

Giriş

Uzayan yaşam süresinin doğal sonucu olarak ortaya çıkan kronik ve dejeneratif hastalıkların sıklığında belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu hastalıklardan biri olan ve çağımızda "halk sağlığı sorunu" olarak tanımlanan osteoporozda (OP) erken tanı konulması yanı sıra uygun ve etkin tedavinin sağlanması ve kırığın önlenmesi, bu hastalığa yaklaşımdaki temel ilkelerdir.

Osteoporozda Tedavi Yaklaşımları

Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF) tarafından 2013 yılında yayınlanan kılavuzunda OP tedavisinin aşağıdaki özellikleri taşıyan postmenopozal kadınlarda ve ≥ 50 yaş erkeklerde uygulanması önerilmektedir (1);

1. Kalça veya vertebra kırığı olanlar (klinik olarak aşikar veya vertebra grafisinde görüntülenmiş),
 2. Femur boyun, total kalça veya lomber vertebra toplam t skoru $\leq -2,5$ olanlar,
 3. Düşük kemik kütlesi (femur boyun ve lomber vertebra toplam t skoru $-1,0$ ila $-2,5$ arasında) ve 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$ olanlar veya 10 yıllık osteoporozla ilişkili major kırık riski $\geq 20\%$ olanlar.
- OP'nin önlenmesi ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. OP tedavisi planlanırken kemik kütlesini korumak, ağrıyı gidermek ve yeni kırık gelişimini azaltmak esastır. Farmakolojik yaklaşımların yanında, başta kişiye uygun egzersiz programı ve kalsiyumdan zengin diyetle beslenmek olmak üzere, ilaç dışı yöntemler de tedavi stratejilerinde mutlaka yer almalıdır (2). OP'nin farmakolojik tedavi seçenekleri arasında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Denetim Kurumu (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanan ilaçlar arasında;

bifosfonatlar (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asit), kalsitonin, selektif östrojen reseptör modülatörleri-SERM (raloksifen), teriparatid, östrojen ve denosumab yer almaktadır. Ardışık tedavi olarak; anaboliklerin antirezorbtif ilaçlar tarafından izlendiği uygulamaların yapılabileceği, kombinasyon tedavisi olarak da sadece ciddi olgularda teriparatid ve antirezorbtiflerin kullanılabilmesi ifade edilmektedir (1).

Klinisyenlerin en uygun tedaviyi seçimi; hastanın medikal öyküsü, kırık varlığı, daha önce uygulanan tedaviler, risk-yarar oranları, hastanın halen diğer hastalıklarına yönelik olarak uygulanmakta olan tedavileri ve yeni başlanacak tedavinin izlem stratejileri temel alınarak yapılmalıdır. Günümüz koşullarında tüm tanısı ve tedaviye yönelik kararlarda ve uygulamalarda finansal boyut ile potansiyel yararlar arasındaki ilişki mutlaka göz önüne alınmalıdır (3).

Ülkemizde Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzman hekimlerinin medikal tedavi tercihlerine bakıldığında, hem birincil hem de ikincil OP'si olan hastalarda öncelikli tedavi seçeneği olarak vitamin D ve kalsiyum'un kullanıldığı, buna ilave olarak antirezorbtif ilaçlar arasında ilk tercihin bifosfonat grubundan alendronat olduğu saptanmıştır. Bunu birincil OP grubunda ibandronat, risedronat, stronsiyum ranelat, kalsitonin, zoledronat, raloksifen, paratiroid hormon (PTH) ve hormon replasman tedavisinin (HRT) izlediği, ikincil OP grubunda ise risedronat, ibandronat, kalsitonin, stronsiyum ranelat, zoledronat, PTH, HRT ve raloksifenin izlediği belirlenmiştir (4).

Yıllardır OP tedavisine yönelik olarak kullanılan çeşitli ilaçlar konusunda pek çok bilgi sahibi olduğu, sonuçta varılan noktada kemik döngüsüne müdahale eden ve yapısını etkileyen farmakolojik ajanların neden olabilecekleri etkilerin saptanmasında hastaların sürekli ve dikkatli izleniminin en kritik yaklaşım olduğu kanısı giderek hakim olmaktadır (5). Bununla birlikte OP'nin uzun soluklu ve oldukça zahmetli tedavi süreçleri gerektiren kronik bir hastalık olduğu, tedaviye yanıtızlık sorunu yaşanan olguların klinisyenler açısından ciddi sorun oluşturdukları da göz önüne alınmalıdır.

Tedaviye Yanıt Nasıl Değerlendirilir?

OP tedavisi başlanan hastaların tedaviye yanıtı biyokimyasal belirteçlerin ve dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) ile kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçümüyle değerlendirilir (6,7). Tedaviye uyumu iyi olan ve yeterli kalsiyum/D vitamini takviyesi yapılan bir hastada yetersiz yanıt olduğu izlenimi uyandıran her olgu, ilacın terapötik etkinliğinin ortaya çıkması için gerekli süre geçtikten sonra incelenmelidir (1,8).

Farmakolojik tedavi alan hastalar için temel olarak aynı cihaz ile DXA takibi, 12 ya da 24 aydan daha fazla olmayacak şekilde yapılabilir. Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda her 6 ile 12 ayda bir test yapmak gerekebilir (9). Aynı hastaya ait seri DXA sonuçları arasında yorum yaparken iki önemli noktaya dikkat etmek gerekir: değişim katsayısı (coefficient of variation, DK) ve en küçük anlamlı değişiklik (EKAD) (10). DK, tekrarlanabilirlik (precision) ölçütü olarak ifade edilebilir.

Seri ölçümlerde ortaya çıkan farkı ifade eder ve % olarak ifade edilir (11). DK hesabı için 30 hastadan en fazla 1 ay aralık ile iki KMY ölçümü veya 15 hastadan üç KMY ölçümü yapılması önerilmektedir. Değerlendirmeye alınan hastalar, yaş ve kilo olarak en sık başvuran hasta grubu ile benzer olmalıdır (12). Ayrıca, kalite kontrol ve kalibrasyon için kullanılan fantoma (temsili kemik yapı) ait aylık, 3 aylık, 6 aylık ve yıllık DK'lar hesaplanarak invitro DK mutlaka takip edilmelidir. Normal çalışan bir DXA cihazının kısa dönem (3 ay) için DK'sı %0,35-%0,45, uzun dönemde (yıl) ise %0,50-%0,60 olmalıdır. Daha sonra DK değerinden EKAD hesaplanır (EKAD= DKx2,77). EKAD, iki ölçüm arasında ortaya çıkan farkın %95 olasılıkla anlamlı olmasını ifade eder (13). Her ne kadar KMY'deki küçük azalmalar tedaviye yanıtızlık olarak düşünülebilir olsa da, gözlemlenen değişimler uygulanmakta olan tekniğin hata sınırları içerisinde olabilir. Bu nedenle, KMY'de zaman içerisinde meydana gelen değişimler EKAD ile kıyaslanmalıdır (7) Birbirini takip eden ölçümlerde KMY'deki değişim EKAD'dan fazla ise, bu değişim gerçek olarak düşünülür. Değişim EKAD'dan daha az ise aletin ölçüm varyasyonlarından kaynaklandığı düşünülür (14). Takipte öncelikli olarak lomber vertebra değerlerinin tercih edilmesi, ancak lomber vertebra değerleri teknik olarak geçersiz ise total kalça değerlerinin kullanılması önerilmektedir. Tedaviye yanıtı genel olarak zayıf olmasından dolayı ön kol DXA ölçümleri takipte kullanılmamalıdır. Bununla birlikte ön kol DXA ölçümleri hiperparatiroidizmi olan hastalarda takipte değerlidir (14).

Kemik, yaşam boyu yeniden yapılanmasını sürdüren dinamik bir dokudur. Kemik döngüsünün yapım ve yıkımı sırasında kana ve idrara çeşitli kemik matriksi elemanları geçer. Bunlar kemik dokusunun biyokimyasal belirleyicileridir. Bu belirleyiciler tanıda, tedaviye yanıtta ve ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilirler. Kemik yapımı; osteokalsin, kemik spesifik alkalen fosfataz, prokollajen tip I C-terminal peptid ve prokollajen tip I N-terminal peptid (PINP) ile takip edilebilirken, kemik yıkımı; hidroksirolin, hidroksilizin glikozidleri, piridolin, deokspiridolin, tartarata dirençli asit fosfataz, C-terminal tip 1 kollajen çapraz bağlı telopeptidi (CTX) ve N-terminal tip 1 kollajen çapraz bağlı telopeptidi ile izlenebilir (15). Tedaviye başlandıktan sonra, ilk olarak yıkım belirteçleri, ardından da yapım belirteçleri düşmeye başlar (16,17). Kemik yıkım belirteçleri antirezorbtif tedavi başladıktan 3 ay sonra, yapım belirteçleri ise 6 ay sonra ölçülebilir. İntravenöz bifosfonatlarla tedavide değişim daha da erken dönemde gözlenebilir (18).

KMY ile benzer şekilde, biyokimyasal belirteç değişimlerinin de klinik olarak anlamlı olması için, her bir belirteç için özel değişim katsayısının 2,77 ile çarpılması ile hesaplanan EKAD'dan fazla olması gerekir (1). Ancak bu biyokimyasal belirteçlerin kan ve ya idrar düzeyleri yaş, cinsiyet, ırk, gebelik, ilaçlar ve sirkadyen ritim ile değişmektedir. Bu değişkenlik, belirteçlerin güvenilirliklerini büyük oran da azaltmakta ve kullanımlarını sınırlandırmaktadır (7,19). Seri ölçümler günün aynı saatinde yapılmalıdır ve aynı analiz kullanılmalıdır (1).

Tedaviye Yetersiz Yanıt Nedir?

Birçok hekim kemik döngüsü belirteçleri ve periyodik KMY ölçerek tedaviye yanıtı izlemektedir. Tedavi sırasında KMY’de önemli bir kayıp, kemik döngüsü belirteçlerinin düzeyinde beklenmeyen değişiklik ya da kırık gelişmesi durumunda genellikle tedaviye yetersiz yanıt olduğu kabul edilir ve farklı bir tedaviye geçilebilir. Tedaviye yetersiz cevabın tahmin edilmesinde; frajilite kırığı öyküsü, düşük 25(OH)vitamin D seviyeleri (<20 ng/mL) ve proksimal femurlarının yapısal analizlerinde ölçülen düşük kırık yükü önemli değişkenler olarak belirlenmiştir (20). Benzer şekilde, bir başka çalışmada da düşük vitamin D seviyeleri zayıf tedaviye cevap ile ilişkili bulunmuştur (21). Bir başka görüş ise; hastanın KMY gerçekten azalıyor olsa bile, hasta tedavi olmadan daha fazla kemik kaybetmiş olabileceğinden dolayı, bu durumun tedaviye yanıtı olmadığı yönündedir (22).

Tedaviye yetersiz yanıtı tanımlamak için literatürde yapılan çok sayıda girişim kemik mineral yoğunluğu, kırık, ya da her ikisine dayandırılmaktadır (8). Del Puente ve ark. (23) alendronat ile tedavi edilen primer OP’li postmenopozal kadınları dahil ettikleri bir çalışmada, tedaviye yanıtı olmayanları “başlangıç değerinin %2’sinden daha az bir KMY artışına sahip olanlar” olarak tanımlamışlardır. Heckman ve ark. (24) ise siklik etidronat veya günlük alendronat ile tedavi edilen hastalarda, yanıtı olmayanları “başlangıca göre lomber vertebra ve femur boyun KMY’de azalma gösterenler veya tedavi altında iken kırığa maruz kalanlar” olarak değerlendirmişlerdir. Sawka ve ark. (25), “tedavi başlangıcından sonra 2 yıl içinde kırık gelişimi ya da tedavinin 13 ile 24 ayı arasında başlangıca göre %3 veya daha fazla KMY kaybı olması” olarak tanımladıkları tedaviye yanıtı olmayanları, %18 olarak saptamışlardır. Lewiecki (13) EKAD’dan daha fazla KMY’de azalma gösterenleri yanıtı olmayanlar olarak tanımlamıştır. ICARO çalışmasında ise yazarlar yanıtı olmayanları, “en az 6 ay boyunca antirezorptif tedavi alan ve radyolojik olarak vertebrada yada vertebra dışı yeni frajilite kırığı oluşan hastalar” olarak tanımlamışlar ve yanıtı olmayan için en sık rastlanan neden olarak hastanın tedaviye uyumsuzluğu gösterilmiştir (21). Jakob ve ark.’nın (26) yaptıkları retrospektif bir çalışmada, yanıtı olmayanları “en az 12 ay boyunca tedaviye rağmen frajilite kırığı olan ve/veya yan etkiler ve/veya uyum problemleri yüzünden tedaviye devam edemeyen hastalar” olarak tanımlamış ve olguların %16’sının bu gruba ait olduğunu bildirmişlerdir. EUROFORs çalışma grubu, yetersiz yanıtı “12 aylık tedaviye rağmen vertebrada ya da vertebra dışında yeni bir kırılabilir kırığı olması, en az 24 aylık tedaviden sonra T-skorunun -3’un altında olması veya önceki 24 aylık tedaviye rağmen herhangi bir yerde KMY’de %3,5’den daha fazla azalma” olarak tanımlamıştır (27). 2009 yılında toplanan ve 80 romatologdan oluşan ODISSEE (Osteoporosis Diagnosis and Surveillance of Severity) komitesi; ciddi osteoporozu olan, yeterli kalsiyum ve D vitamini alan, antirezorptif ilaç kullananlarda düşük kemik belirteçleri veya stronsiyum kullananlarda KMY’de artış ile doğruladıkları, tedaviye uyumu %80’in üzerinde olan kadınlarda yetersiz yanıt aşağıda belirtilenlerin herhangi birinin olması şeklinde tanımlamışlardır (28);

- En az bir yıl tedaviden sonra major frajilite kırığı (omurga, femur boyun, el bileği ve proksimal humerusta düşük enerjili travma ile oluşan),

- Birden fazla minor frajilite kırığı,

- 5 yıl sonra veya daha öncesinde minor kırığı olan hastalarda EKAD (0,03g/cm²)’dan daha fazla KMY azalması (iyi koşullarda gerçekleştirilen ölçümler sağlanarak).

Tedaviye yanıtı olmayanların ne olduğu üzerine bir fikir birliğinin, mevcut uygulamaya homojenlik ve kesinlik sunacağını belirten Diez-Perez ve ark.’nın (8) önerdikleri tanımlar ise aşağıdaki şekilde olup tüm bu sonuçlar en az bir yıl tedavi altında olan iyi uyumlu hastalara göre hazırlanmıştır;

1. Yetersiz yanıt: Kırık gelişimi ve %2’den daha fazla KMY’de azalma

2. Olası yetersiz yanıt: Kırık gelişimi veya %2’den daha fazla KMY’de azalma

3. Yeterli yanıt: Kırık yok ve %2’den fazla KMY’de azalma yok
Ayrıca, “Tedaviye yetersiz yanıt çalışma grubu” tarafından Aralık 2012’de yayınlanmış olan son derlemede, kırık gelişimi ve KMY’deki değişimin yanı sıra EKAD’dan daha az olan CTX ve PINP azalmasının, antirezorptif ajanlarla tedaviye cevap vermede; EKAD’dan daha az olan PINP artışının ise anabolik tedaviye cevap vermede başarısızlığın bir işareti olduğu ileri sürülmektedir (29).

Tedavi sırasında başlangıçta bir kemik kaybı olması, bu kayıp devam edecek anlamına gelmez. Yapılan bir çalışmada, tedavinin ilk yılında KMY değerinde %4’ten fazla kayıp olan hastaların %92’sinde 2. yılda KMY değerlerinde ortalama %4,8 artış olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan, ilk yıl içinde KMY’de %8’den fazla artış olanların, sadece %36’sı 2. yıl KMY değerlerinde artış kaydetmeye devam ettiği de gözlenmiştir (22).

Her ne kadar tedaviye yanıtı olarak değerlendirilse de, KMY’de azalma görülen tedavi altındaki hastalarda, kırık riskinin tedavi edilmeyen vakalara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (30). Alendronata karşı plasebo ile yapılan bir klinik çalışmanın analizinde plasebo alırken KMY kaybedenler ile alendronat alırken KMY kaybeden hastalar karşılaştırılmıştır. Kırık riski, KMY kaybına rağmen alendronat almış olan hastaların yaklaşık %50’sinde azalmıştır (22).

Tedaviye Yetersiz Yanıtı Olan Hastalara Yaklaşım Nasıl Olmalı?

DXA sonuçlarında stabilizasyon sağlandığında; kemik erimesinin durduğu, kırık riskinin azaldığı ve verilen tedaviye iyi yanıt alındığı sonucu çıkarılmaktadır. Bununla birlikte, tedavi altında KMY’de azalma da görülebilir. Bu duruma neden olabilecek faktörler Tablo 1’de yer almaktadır (9).

Günümüzde OP için çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçların etkin olması için uzun süre kullanılmaları gerekir. Bifosfonatlara ait veriler göstermiştir ki; günlük ilaç alan hastaların yaklaşık %70’i, haftalık ilaç alan hastaların yaklaşık %60’ı bir yıl tamamlanmadan önce ilaç almayı bırakmıştır. Düşük ilaç uyumu, yüksek maliyetli ve sonrasında sıklıkla

hastane yatışlarına yol açan kırık riskinin artışıyla ilişkilidir. Düşük ilaç uyumuna yol açan sebepler, kişisel inançlar ve koşullara dayandığından, ilaca uyumu artırma stratejileri her hastaya göre ayrı ayrı şekillendirilmelidir (31).

OP tedavisine yanıtızlıkta göz ardı edilmemesi gereken bir başka faktör de hastaların ilacı yanlış kullanmaları ya da tedaviye uyumlarının yetersiz olmasıdır (7). Uyum eksikliği tüm tedavilerde önemli bir konudur; kronik hastalıklar ve OP bir istisna değildir. Osteoporotik hastalarda bir yıllık tedavide hastaların uyum oranları %26 ile %70 arasında değişmektedir (32). Tamamen veya neredeyse tamamen uyumlu hastalarla karşılaştırıldığında, uyum eksikliğinin kırık riskinde artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33,34).

Solomon ve ark.'nın (35) çalışmasında OP tedavisinde bir yıllık uyum oranı %36 olarak bulunmuş ve düşük uyumla ilişkili değişkenler olarak aşağıdakiler belirlenmiştir:

1. Uzun süreli ilaç kullanımına uyumsuzluğun önceden beri var olması,
2. İlacın yan etkilerden endişe duyulması,
3. Hastanın çok sayıda ilaç kullanıyor olması,
4. OP'nin önemli bir sorun/hastalık olduğuna inanılmaması,
5. OP'ye bağlı oluşabilecek bir kırığın engellilik oluşturacağına inanılmaması,
6. İlaç kullanımının kendisinin aktif kalmasını sağlayacağına inanmaması,
7. Sık alkol kullanımı.

Chenn ve ark.'nın (36) bu konuda yaptığı bir başka çalışmada ortalama ilaç alım oranı %78,9±27,5 ve bir yıllık bifosfonat tedavisine devam oranı %69 olarak bulunmuştur. İlaç alım oranı \geq %80 olan hastaların tedaviye devam etme oranı 6., 12. ve 18. aylarda sırasıyla %90, %72 ve %62 olarak saptanmıştır. Yaşı <69 olanlar, daha iyi uyum gösterirken, bu hastalarda kırık öyküsünün olması daha iyi uyum ve ilaç devamlılığı ile ilişkili olarak bulunmuştur.

OP tedavisine rağmen kemik kaybı devam eden ve/veya kırık gelişen hastalarda, mutlaka altta yatabilecek ikincil nedene yönelik olarak öykü, fizik muayene ve uygun tetkikler ile ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. Örneğin hipertiroidizm ya da primer hiperparatiroidizm gibi altta yatan durumların tedavileri KMY'yi %10 ile %20 arasında değişen oranlarda arttırdığından, ikincil OP'nin tanımlanması oldukça önemlidir (7). Tedaviye yetersiz yanıt olan hastalarda Tablo 2'de yer alan tetkiklerin yapılması önerilmektedir (37).

Tablo 1. KMY'de azalmaya neden olabilecek faktörler

• İlaç uyumunun kötü olması
• Bifosfonatların yanlış uygulama tekniği
• OP'nin gözden kaçırılan altta yatan ikincil nedenleri (ör: hiperparatiroidizm, emilim bozukluğu)
• Yetersiz kalsiyum alımı
• Tedavi edilmeyen D vitamini eksikliği
• İlacın kendisine bağlı gerçek bir tedavi başarısızlığı
• Oral yolla uygulanan ilaçların malabsorpsiyonu

Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde bir diğer önemli noktada, KMY'deki ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinde beklenen değişimin büyüklüğünü bilmektir. Raloksifen ve kalsitonin gibi zayıf antiresorptif ajanlar, alendronat ya da risedronat gibi güçlü bifosfonatlara göre KMY'de daha az artışlara yol açarlar. Ayrıca hastalar arasında ilaçların biyoyararlanımında bireysel farklılıklar olabilir. Birçok hekim hastanın yaşı, kilosu ve renal fonksiyonuna bağlı kalmaksızın OP tedavisinde raloksifen, kalsitonin ve bifosfonatın rutsatlandırılmış standart dozlarını kullanırlar. Fakat bahsedilen bu faktörlerin yanı sıra diğer farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkların da tedavinin etkinliğini ve ilacın biyoyararlanımını etkileyeceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Tüm bunlar göz önüne alındığında, tedaviye yanıtızlığın diğer potansiyel sebepler arasında zayıf bir antiresorptif ajanın kullanılması ve biyoyararlanımdaki farklılıklar da gösterilmektedir (7).

OP tedavisine rağmen kırık ortaya çıktığında, travmanın derecesi mutlaka değerlendirilir. Eğer KMY artmaktayken kırık vakası gelişirse, düşmenin darbesini azaltacak önlemler konusunda girişimde bulunulmalıdır. Eğer KMY'de azalma mevcutsa, daha önce belirtildiği üzere, ikincil OP nedenleri bakımından hasta incelenmeli, ayrıca kalsiyum ile vitamin D desteğinin ve alternatif OP tedavisinin gerekliliği göz önüne alınarak bir değerlendirme yapılmalıdır (7). Kanada'da yapılan bir çalışmada, sıklık etidronat ya da alendronat kullanmakta olup KMY değerlerinde artış göstermeyen hastalar bifosfonatın yanı sıra günlük 1000 iu vitamin D ile desteklenmişlerdir. Bu yaklaşım lomber vertebra KMY değerinde önemli artışa neden olmuştur ve bu sonuçlar ışığında vitamin D desteğinin bifosfonatlara yanıtızlık olan hastalarda yararlı olabileceği öne sürülmüştür (24).

Eğer kalçadaki ve/veya lomber vertebradaki KMY değerleri EKAD'dan daha fazla artış göstermişse, hastalar tedaviye devam etmeleri yönünde teşvik edilirler. Eğer bu iki bölgede de anlamlı bir KMY değişimi yoksa, yine de hastalara daha fazla kemik kaybının olmaması için ilaç kullanımının ve yaşam tarzı değişikliklerinin önemi vurgulanmalıdır (7).

OP tedavisi altında hastalarda yeni kırıklar ortaya çıkmamış, KMY değerleri yükselmiş ve kemik belirteçleri antiresorptif

Tablo 2. Tedaviye yetersiz yanıtı olan hastalarda yapılması gereken tetkikler

• Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı
• Serum kalsiyum ve fosfat, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri
• Tiroid fonksiyon testleri, paratiroid hormon
• Serum 25(OH) vitamin D
• Doku transglutaminaz antikoru IgA veya Anti-endomisyal antikor IgA
• Transiliak kemik biyopsi (nadiren)
• Serum ve idrar elektroforezi
• Kemik döngüsü belirteçleri
• Spot ve 24 saatlik idrarda kalsiyum
• İdrar serbest kortizol
• Erkeklerde serbest testosteron, gonadotropin ve prolaktin

tedaviden beklenen ölçüde azalmış ise (denosumab ile en büyük, raloksifen veya kalsiyum desteği ile en küçük) tedaviye devam edilmelidir. Aksine, tedavinin başlangıcından bir yıl sonra bu bahsi geçen kriterler sağlanamamışsa, kullanılan ilacın değiştirilmesi düşünülmelidir (20). Bununla birlikte, ilacı kullanım şekli ve tedaviye uyumu hastaya sorulup, eğer bunlarda herhangi bir sorun yoksa sekonder faktörler açısından değerlendirildikten sonra ilacın değiştirilmesi daha uygun olacağı da unutulmamalıdır. Ayrıca, eğer tedaviye uyum daha fazla iyileştirilemiyorsa ve ikincil OP sebepleri de ekarte edilmiş ise, aşağıdaki durumların varlığında da tedavinin değiştirilmesi önerilmektedir (29):

1. İki ya da daha fazla yeni frajilite kırığı olması,
 2. Bir kırık gelişmesi ve tedavi esnasında belirgin bir azalma olmaksızın başlangıç serum CTX veya PINP değerlerinin yüksek olması, KMY'de belirgin azalma veya her ikisi birden,
 3. Hem serum CTX veya PINP değerlerinde belirgin bir düşüş olmaması, hem de KMY'de belirgin azalma olması.
- İlaç değişiminin nasıl yapılacağı konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte 'Tedaviye yetersiz yanıt çalışma grubu' tarafından önerilen; daha güçsüz bir antirezorptif ajanın aynı sınıftan daha potent bir ilaç ile, oral yoldan kullanılan bir ilacın enjektabl formu ile, güçlü bir antirezorptif ilacın anabolik bir ajanla ile değiştirilmesidir. Bununla birlikte belirli bir tedaviye cevap vermede başarısız olan bir hastanın başka bir alternatif tedaviye olumlu cevap vereceğine dair kanıtlar da yetersizdir (29).

Son Söz

Her ne kadar, bütün bu faktörler kontrol altına alınsa dahi OP tedavisi için mevcut olan ilaçların bütün frajilite kırıklarını önleyecek kapasitede olmadıklarını biliyoruz. Bu nedenle, OP hastalarının etkin bir şekilde tedavi edilebilmeleri için daha erken teşhis edilmeleri en önemli yaklaşımdır. Ayrıca hastalığın başarıyla tedavi edilebilmesi için yeni ilaçlar geliştirmek üzere ileri çalışmalara gereksinim olduğu da unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. NOF's Newly Revised 2013 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation 2013. Available at: <http://www.nof.org/hcp/clinicians-guide>
2. Breuil V. Precautions before starting a treatment for osteoporosis. *Rev Prat* 2012;62:204-8.
3. Makras P, Vaiopoulos G, Lyritis GP. Greek National Medicine Agency. 2011 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Greece. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12:38-42.
4. Gökçe Kutsal Y, Özdemir O, Çalışkan A, ve ark. Fiziatristlerin Antiosteoporotik İlaç Tercihleri: Çok Merkezli Tanımlayıcı Araştırma. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2012;18: 42-6.
5. Honig S. Osteoporosis: New Treatments and Updates. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010;68:166-70.
6. Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 2008;19:1363-8.
7. Francis RM. Non-response to osteoporosis treatment. *J Br Menopause Soc* 2004;10:76-80.
8. Díez-Pérez A, González-Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int* 2008;19:1511-6.
9. ICSI Health Care Guideline. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Available at: https://www.icsi.org/_asset/vnw0c3/Osteo-Interactive0711.pdf

10. Lodder MC, Lems WF, Ader HJ, et al. Reproducibility of bone mineral density measurement in daily practice. *Ann Rheum Dis* 2004;63:285-9.
11. Erselcan T, Özen A, Yüksel D et al. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Uygulama Kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2009;18(1):31-40
12. Bonnick SL, Johnston CC, Kleerekoper M, et al. Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom* 2001;4:105-1 10.
13. Lewiecki EM. Nonresponders to osteoporosis therapy. *J Clin Densitom* 2003;6:307-14.
14. Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA, et al. International Society for Clinical Densitometry Position Development Panel and Scientific Advisory Committee. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom*. 2002;5 Suppl:S29-38.
15. Szulc P. Biochemical markers of bone turnover: Potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008;19:1683-704.
16. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. In: Gökçe Kutsal Y, ed. *Osteoporoz*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 2005; p.125-45.
17. Eastell R, Bainbridge PR. Bone turnover markers for monitoring antiresorptive therapy. *Osteoporosis Review* 2001; 9:1-5.
18. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012;32:105-12.
19. Barco CMR, Arija MS, Perez RM. Biochemical Markers in Osteoporosis: Usefulness in Clinical Practice. *Reumatol Clin* 2012;8:149-52.
20. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogues X, et al. Risk Factors for Prediction of Inadequate Response to Antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012;27: 817-24.
21. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1565-70.
22. Finn R. Continue Osteoporosis Therapy in Nonresponders. *Osteoporosis & Bone Metabolism In: Clinical Endocrinology News* 2006; pp: 12.
23. Del Puente A, Scognamiglio A, Itto E, et al. Intramuscular clodronate in nonresponders to oral alendronate therapy for osteoporosis. *J Rheumatol* 2000;27:1980-3.
24. Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ et al. Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:6.
25. Sawka AM, Adachi JD, Ioannidis G et al. What predicts early fracture or bone loss on bisphosphonate therapy. *J Clin Densitom* 2003;6:315-22.
26. Jakob F, Marin F, Martin-Mola E et al. Characterization of patients with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *QJM* 2006;99:531-43.
27. Minne H, Audran M, Simões ME, et al. EUROFORS Study Group. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3117-28.
28. Confavreux CB, Paccou J, David C, et al. Defining treatment failure in severe osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2010 Dec;77 Suppl 2:S128-32.
29. Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2769-74.
30. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *The Fracture Intervention Trial*. *Osteoporos Int* 2005;16: 842-8.
31. Gonnellia S, Masi L, Brandi ML, Nutia R. Implementing adherence to osteoporosis treatments. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2009;6:193-6.
32. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18:1023-31.
33. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003-8.

34. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013–22.
35. Solomon DH, Brookhart MA, Tsao P, et al. Predictors of very low adherence with medications for osteoporosis: towards development of a clinical prediction rule. *Osteoporos Int* 2011;22:1737–43.
36. Cheen MHH, Kong MC, Zhang RF, et al. Adherence to osteoporosis medications amongst Singaporean patients. *Osteoporos Int* 2012;23:1053–60.
37. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.