

Osteoporoz: Yeni yaklaşımlar

Dr Mazhar Müslüm TUNA

SBÜ Ümraniye SUAM
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği
Kasım, 2018

Tanım

- Osteoporoz;
 - düşük kemik kitlesi ve kemiğin mikro mimarisinde bozuklukla giden,
 - kemiğin kırılabilirliğinde artma ve sonuçta kırık riskinin artmasıyla karakterize,
 - sistemik bir iskelet hastalığıdır.
- Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığıdır.

Prevelans

- >200 milyon insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir.
- Türkiye'de 2010 yılında yapılmış FRAKTÜRK araştırmasında, Türkiye'de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptanmıştır.

Risk faktörleri

1-Yapısal ve genetik faktörler:

- Yaş,
- Cinsiyet (Kadın olmak)
- Düşük kemik kütlesi
- Beyaz ırk
- Ailede kırık öyküsü
- Geç menarş
- Erken menapoz
- İnce, narin yapı
- Bazı genetik hastalıklar (Turner, Klinefelter, Osteogenezis imperfekta vb.)

Risk faktörleri

2-Yaşam biçimi ve/veya beslenme:

- **İnaktif ve sedanter yaşam**
- **Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet**
- **Alkol ve sigara kullanımı**
- **Aşırı tuz ve protein alımı**
- **Yetersiz güneş ışığı**

Risk faktörleri

3-Tıbbi koşullar:

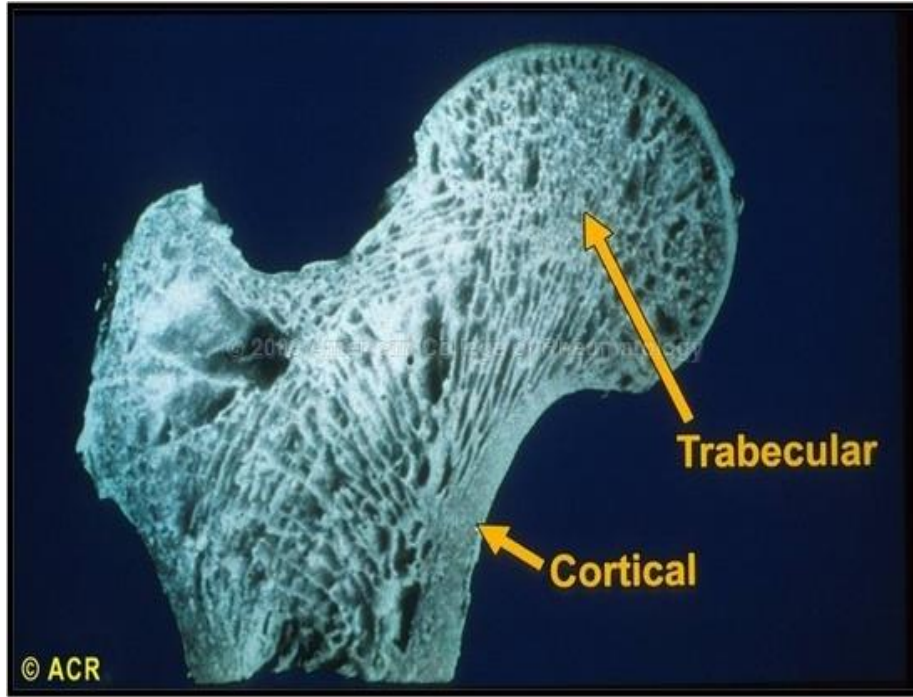
- İlaç kullanımı (kortizon, immunsupresanlar, heparin, vb.)
- Immobilizasyon
- Amenore (>1 yıl veya <45 yaş menapoz)
- Cerrahi menapoz
- Kronik böbrek yetmezliği
- Hiperparatiroidizm
- Tirotoksikoz
- Malabsorbsiyona neden olabilecek gastrointestinal sistem sorunları

Risk faktörleri

4-Düşme için risk faktörleri:

- **Denge ve normal yürümenin bozulması**
- **Kas zayıflığı**
- **Kognitif bozukluklar**
- **Sedatif kullanımı**
- **Görme bozuklukları**
- **Çevresel faktörler (kaygan ve ıslak zemin, kötü hava koşulları, yetersiz aydınlatma, yerde takılacak nesne bulunması vb.)**

Kemik Yapısı



- **Kortikal kemik (%80)**
 - Yoğun ve sıkı
 - Uzun kemikler boyunca
 - Ortasında silindirik boşluk
- **Trabeküler kemik (%20)**
 - Hafif, balpeteği şeklinde
 - Basınç ve baskıya göre şekillenir
 - Uzun kemiklerin uçlarında ve vertebrada



Osteoporoz tanı kriterleri (WHO)

Tanısal kriter

Klasifikasyon

T değeri > -1

Normal

T değeri $-1 -2.5$

Osteopeni

T değeri < -2.5

Osteoporoz

T değeri < -2.5 + frajilite kırığı

Ağır/yerleşmiş
osteoporoz

T değeri; Genç erişkinlerde ort. kemik kütlesinin standart sapması

Z değeri; Kişinin kendi yaş grubunun ort. kemik kütlesinin standart sapması

Osteoporoz nedenleri

Primer Osteoporoz

İdiopatik

Juvenil
Erişkin

İnvolusyonel osteoporoz

Tip 1 (postmenopozal osteoporoz)
Tip 2 (senil osteoporoz)

Sekonder Osteoporoz

Endokrin nedenler

Hipogonadizm
Cushing sendromu
Hiperparatiroidi
Tirotoksikoz
Diabetes Mellitus

Gastrointestinal nedenler

Malnutrisyon
Gastrektomi
Malabsorbsiyon sendromları
Karaciğer sirozu

Diğerleri

İmmobilizasyon
KOAH
Osteogenesis Imperfecta
Homosistinüri
Marfan sendromu

Hematolojik nedenler

Multipl myelom
Lenfoma ve lösemi
Sistemik mastositoz

İlaçlar

Glikokortikoidler
L-Tiroksin
Kronik heparin tedavisi
Warfarin
Antikonvulsif ilaçlar
Kemoterapötik ajanlar
Alkol
Sigara

Tanı

- Laboratuvar/Biyokimya;
 - Serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, 25(OH)D düzeyi, PTH, TSH, tam kan sayımı ve erkekte total testosteronu, premenopozal kadında FSH'ı içermelidir.
- Klinik şüphe varsa sekonder nedenler için;
 - serum protein elektroforezi veya idrarda Bence-Jones proteini (monoklonal gammopati),
 - anti-doku transglutaminaz antikorları, endomisiyal antikorlar (Cölyak hastalığı),
 - 24 saatlik idrarda serbest kortizol veya kalsiyum (Cushing veya primer hiperparatiroidizm açısından),
 - Prolaktin,
 - anti-HIV bakılması gerekebilir.

Kemik yapım/yıkım belirteçleri (osteokalsin, pridinolin, deoksipridinolin,...)
Biyokimyasal testler genelde normaldir, kesin tanıda değil; ayırıcı tanı,
gerekli
replasmanların yapılması ve izlemde kullanılmaktadır.

Tanı

- Radyografi;
 - Kemik kaybı %25-30'a varduktan sonra ancak radyolojik olarak belirlenebilir.
 - Bu nedenle tanıda duyarlı değildir fakat olası kırıklar ve tedavi izlemi açısından değerlendirilmelidir.
 - Osteoporozda rutin olarak torakal ve lumbosakral vertebraların anteroposterior ve lateral grafileri, pelvisin anteroposterior grafisi çekilmelidir.

Kimler KMY İçin Taranmalı ??

- 65 yaş st K
- 70 yaş st E

Majör Risk Faktörleri

- Yaş >65
- Vertebral kompresyon fraktürü
- Frajilite fraktürü
- Ailede osteoporotik fraktür hikayesi (özl. annede kalça)
- Sist. glukokort. tedavisi (> 3 ay)
- Malabsorbsiyon send.
- Primer Hiperparatiroidi
- Direkt grafide osteopeni
- Hipogonadizm
- Erken menopoz (< 45)

Minör Risk Faktörleri

- RA
- Klinik hipertiroidi hikayesi
- Kronik antikonvulsan tedavisi
- Düşük diyet kalsiyumu
- Sigara
- Aşırı alkol alımı
- Aşırı kafein alımı
- Düşük kilo (<57)
- Kilo kaybı (25 yaş. >% 10)
- Kronik heparin tedavisi

1 Majör veya 2 Minör Risk faktörü  **tara!**

KMY

- Aksiyal: Femur boynu, L1-L4 vertebrae (AP)
- Periferik: Ön kol (ciddi obezite, hiperparatiroidizm, kalça-vertebradan ölçüm yapılamayan durumlar)
- Femur ölçümleri yorumlanırken femur total ve femur boynu dikkate alınmalı, Ward alanı ve trochanter ölçümleri tanıda göz önünde bulundurulmamalıdır.
- Vertebra ölçümleri yorumlanırken total (L1-L4) veya en az iki vertebra kullanılmalı, tek vertebraya göre tanı konulmamalıdır.

KMY/DEXA Takip Sıklığı

- Postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 1-2 yılda bir,
- Bisfosfonat tedavisi alanlarda yılda bir,
- Teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda bir,
- Sekonder osteoporozu olanlar veya steroid kullananlarda 6 ay - yılda bir.
 - Tedavi alan ve almayan hastaların takiplerinde çekilen DXA ölçümlerinde T skorları değil, kemik mineral yoğunluk (g/cm²) ölçümleri kıyaslanmalıdır.

Tedavi

- 50 yaşın üzerindeki E ve postmenopozal kadınlarda;
 - Kalça veya vertebra kırığı (klinik veya morfometrik).
 - Femur boynu veya vertebra total T skoru $\leq -2,5$ SD
 - Düşük kemik kütlesi (femur başı veya vertebral T skoru -1 SD ve $-2,5$ SD) ve en az bir risk faktörü olması.
 - FRAX ile 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq \%3$ veya major kırık olasılığı $\geq \%20$ üzerinde olan olgularda farmakolojik tedavi verilir.

Kırık Riski/ FRAX

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **Turkey**

Name/ID:

[About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth

Age:

Date of Birth:

Y: M: D:

2. Sex

Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture

No Yes

6. Parent Fractured Hip

No Yes

7. Current Smoking

No Yes

8. Glucocorticoids

No Yes

9. Rheumatoid arthritis

No Yes

10. Secondary osteoporosis

No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day

No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

Select BMD

Clear

Calculate



Weight Conversion

Pounds kg

Convert

Height Conversion

Inches cm

Convert

00186708

Individuals with fracture risk
assessed since 1st June 2011

Tedavi

- Non-farmakolojik tedavi
 - Risk faktörleri gözden geçirilir ve düzeltilebilir olanlarına müdahale
 - Diyetssel düzenleme: Kalsiyum, D vitamini alımı
 - Düzenli egzersiz
 - Düşme prevansiyonu
- Farmakolojik tedavi

Tedavi

- Egzersiz;
 - Haftada 3 kez en az 30 dk kadar ağırlık taşıyıcı egzersiz,
kontrendikasyon belirtilmediği sürece koşu,
merdiven çıkma, dans, tenis, ağırlık kaldırma vb.
- Sigaranın Kesilmesi,
- Alkol Alımının Sınırlanması,
- Düşme Riskinin Azaltılması (banyo, halı, terlik, vb..),

Tedavi

- Kalsiyum;
 - Önerilen günlük elemental kalsiyum alımı 1200 mg'dır

Ürün	Kalsiyum içeriği (mg)
Süt (300 cc)	300
Yoğurt (250cc – 1 kase)	300
Peynir (1 kibrit kutusu)	200
Lor (1 kibrit kutusu)	400
Kaşar (1 kibrit kutusu)	350

Günlük diyetle kalsiyum alımı = Bir günde alınan süt ürünlerinin porsiyon miktarı üzerinden hesaplanan kalsiyum alımı + 250 mg (süt ürünü dışındaki besinlerden kalsiyum alımı)

Tedavi

- D Vitamini;
 - Postmenopozal kadınlarda günde 1500-2000 IU D vitamini alımı gereklidir.
 - Serum 25(OH) D düzeyi ≤ 20 ng/ml olanlarda D vitamini yüklemesi gerekir.

Tedavi

- Antirezorptif
 - Kemik rezorpsiyonunda azalma
 - Bisfosfonat, SERMs, kalsitonin, östrojen, denosumab
- Anabolik
 - Kemik yapımını arttırır
 - Örnek: teriparatid

Tedavi

- Bisfosfonatlar;
 - Osteoporoz tedavisinde ilk tercihtir. Bu ilaçlar kemik kütlesini artırarak kırık riskini önemli ölçüde azaltırlar.
 - Alendronat (10 mg/günde veya haftada 70 mg p.o)
 - Risedronat (5 mg/günde, haftada 35 mg veya ayda 150 mg p.o)
 - İbandronat (Ayda 150 mg veya her 3 ayda bir 3 mg i.v)
 - Zoledronik asit (yilda bir kez 5 mg i.v)
 - Vertebral kırıklarda %40-70, kalçada %20-50 nonvert. kırıklarda %15-39 azalma
 - Böbrek yetmezliğinde KE, GIS yan etkiler fazla,
 - Aç olarak alınmalı.

Tedavi

- Bisfosfonatlar;
- Alendronat ile 10, risedronat ile 7 yıl, zolendronat ile 6 yıl
- Her üçüde postmenopozal OP, steroide bağlı OP ve erkek OP da onaylı
- İbandronat; erkek OP da onayı yok, kalça kırığı üzerine etki yok
- Nadir y.e. Atipik kırıklar, AF, Çene nekrozu, hipokalsemi..

Bisfosfonat Tatili

- Kırık riski yüksek hastalarda devamlı tedavi mantıklı görünmektedir.
10 yıllık tedavi sonrası 1-2 yıl ara verilebilir.
- Düşük risk hastalarda 4-5 yıllık devamlı tedavi sonunda ara verilebilir
- İlaçsız dönemde KMD ve kemik turnover markerları takip edilmeli, KMD'de düşme veya markerlarda artma olursa, ilaca tekrar başlanmalıdır

Tedavi

- PTH;
 - PTH(1-34), Teriparatid, kırıklarla seyreden ciddi osteoporoz olguları için tercih edilmesi önerilir.
 - 20 mcg/gün, sc, tedavi süresi 18 ay
 - Avrupada PTH (1-84) OP tedavisinde onaylı
 - Tedavi bitiminden hemen sonra antiresorptif tedavi
- Y.E; hiperkalsemi, hiperürisemi, GIS ye, osteosarkom
- Kontrendikasyonları : Böbrek yetm, bilinen malign neoplazm, kemik metastazı, paget, açıklanamayan ALP yüksekliği, epifiz açıksa, gebe-emziren kadın, kemiğe RT alan hastalar

Tedavi

- Stronsiyum Ranelate;
 - Yanlızca Avrupa'da osteoporoz kullanımında onay almıştır.
 - KMY'nu arttırır fakat kırık riskini azaltmaz.
- Selektif Estrojen Reseptör Modölatörleri (SERM);
 - Kemik mineral yoğunluğunu artırarak, vertebra kırık riskini azaltabilir.
 - Vertebra dışı kırık riski üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.
 - Venöz tromboemboli riski-hasta seçimi
- Hormon Replasman Tedavisi;
 - Şuan osteoporozun tedavisinde bir seçenek değildir. (yan etkiler)
- Kalsitonin;
 - Osteoporoz tedavisinde kullanılması önerilmez

Tedavi

- Abaloparetid
- PTHrP
- PTH' a göre daha etkili
- Yan etki profili benzer

- 2017 FDA onayı

Denosumab

- RANKL inhibitörü, 2013 te FDA onayı
- 6 ayda bir sc, 60 mg
- Bisfosfonatlara yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalar
- Böbrek yetmezliğinde kullanılabilir
- Erkek hastalarda endikasyon dışı ile başvuru (SUT kuralı)

İzlem

- Tedavi başlanmasından 1 yıl sonra kemik mineral yoğunluğunun vertebra ve kalçadan DXA yöntemi ile tekrar ölçülmelidir.
- Kemik mineral yoğunluğunun değişmemesi veya artış göstermesi tedaviye yanıt alındığını gösterir.

Konsültasyon gereken durumlar

- Beklenmedik derecede düşük KMY (T < -3.0, Z < - 2.0)
- Premenapozal osteoporoz
- Normal KMY rağmen fragil kırık
- Osteoporoza neden olabilecek durum şüphesi (hipertiroidi, hiperparatiroidi, hiperkalsiüri, hipogonadizm, Cushing gibi)
- Tedaviye yanıtızsızlık
- Tedaviye intolerans

Yeni rezorpsiyon inhibitörleri

- Katepsin K inh
- GLP-2
- $\alpha v \beta 3$ antagonistleri

Kemik formasyonunu indükleyen yeni ajanlar

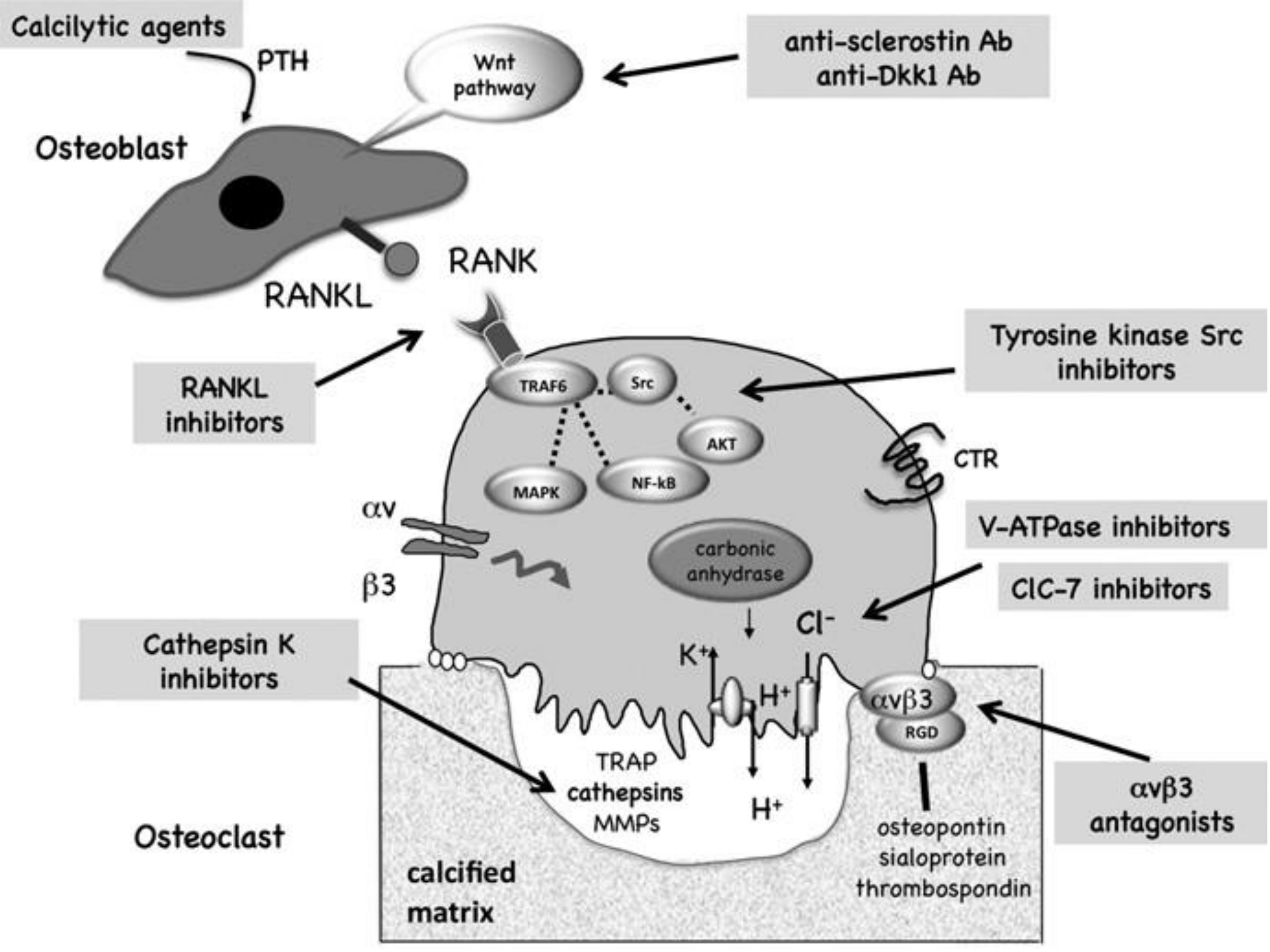
- Calcilytic ajanlar
- Anti-WNT sinyal yolağını bloke eden ajanlar
 - **Sklerostin ab**
 - Anti-Dkk1 (Dickkopf) ab
 - Solubl aktivin reseptör

Deneysel tedaviler

- Romosozumab
- Sklerostini inh eden monoklonal ab
- Kemik formasyonunu arttırır yıkımı azaltır
- Çift kör plasebo kontrollü faz 2 çalışma
- 55-85 yas 252 kadın 12 ay süreli

CONCLUSIONS:

In postmenopausal Japanese women with osteoporosis, romosozumab treatment resulted in large and significant gains in BMD from baseline and compared with placebo. Romosozumab 210mg Q showed the largest gains in BMD and was generally well tolerated. The efficacy and safety of romosozumab 210mg QM in this phase 2 study of postmenopausal women with M osteoporosis were similar to those in an international phase 2 study.



Deneysel tedaviler

- Bacillus subtilis C-3102
- Japonyada 76 postmenopozal kadın, 24 hf
- Plasebo ile karşılaştırma
- Kalça BMD üzerine anlamlı iyileşme (placebo = $0.83 \pm 0.63\%$, C-3102 = $2.53 \pm 0.52\%$, $p=0.043$)

Takimoto T et al. Effect of Bacillus subtilis C-3102 on bone mineral density in healthy postmenopausal Japanese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Biosci Microbiota Food Health. 2018;37(4):87-96.

Deneysel tedaviler

- Silikon
- Kemik matriks kalitesini artırır ve kemik mineralizasyonu kolaylaştırır.
- Çift-kör, randomize kontrollü olarak araştırılmıştır. 136 kadın 12 ay 1000 mg/gün kalsiyum ve 20 mikrogram D3 vitamini ve üç farklı dozda kolinstabilize OSA (3,6,12 mg Si) tedavisi veya plasebo almışlardır. Kalsiyum ve D3 vitaminine ilave olarak kolinstabilize ortosilisik asit kullanılması, osteopenik kadınlarda kemik formasyon belirleyicilerini arttırmıştır

Deneysel tedaviler

- Fitoöstrojenler
- Yeşil çay
- Zerdeçal

- Gen terapileri

- Kök hücre tedavileri

SUT 2018

- (1) Osteoporoz tedavisinde **bifosfonatlar** (kombinasyonları dahil) ve diğer osteoporoz ilaçları (**raloksifen, calcitonin, stronsiyum ranelat (kombinasyonları dahil), denosumab**) aşağıda belirtilen koşullar çerçevesinde ödenir. Bu ilaçlar tedavi süresinin belirtildiği sağlık raporuna dayanılarak reçete edilirler. Rapor süresi (Değişik: RG-21/03/2018-30367/ 25-a md. Yürürlük: 01/04/2018) **2 yıldır. Bu grup ilaçların birlikte kombine kullanımı halinde sadece birinin bedeli ödenir.**
- (2) Osteoporozda ilaç tedavisi, düzenlenecek rapor tarihinden önce son (Değişik: RG-21/03/2018-30367/25-b md. Yürürlük:01/04/2018)bir iki yıl içinde yapılan Kemik Mineral Yoğunluk (KMY) ölçümüyle planlanır.
- (3) 75 yaş ve üzerindeki hastalar ile raporunda osteoporotik patolojik kalça kırığı belirtilen hastalarda KMY ölçümü şartı aranmaz.
- (4) Bu ilaçlar;
- a) **Patolojik kırığı olan hastalarda** lomber bölgeden posteroanterior yapılan KMY ölçümünde lomber total (L1-4 veya L2-4) veya femur total veya femur boynu KMY ölçümünde "T" değerlerinden herhangi birinin **-1 veya daha düşük olması** durumunda,
- b) **Patolojik kırığı olmayan 65 yaş ve üzeri hastalarda**, lomber bölgeden posteroanterior yapılan KMY ölçümünde lomber total (L1-4 veya L2-4) veya femur total veya femur boynu KMY ölçümünde "T" değerlerinden herhangi birinin **-2,5 veya daha düşük olması** durumunda,
- c) **Patolojik kırığı olmayan 65 yaş altı hastalarda**; lomber bölgeden posteroanterior yapılan kemik mineral yoğunluk (KMY) ölçümünde lomber total (L1-4 veya L2-4) veya femur total veya femur boynu KMY ölçümünde "T" değerlerinden herhangi birinin **-3 veya daha düşük olması durumunda**,
- ç) Romatoid artrit, çölyak hastalığı, kronik inflamatuvar barsak hastalığı (crohn hastalığı veya ülseratif kolit), ankilozan spondilit, hipertiroidi, hipogonadizm, hipopituitarizm, anoreksia nervroza, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tip I diyabet, cushing sendromu ve primer hiperparatiroidizmde, uzun süreli (en az 3 ay) ve > 5mg/gün sistemik kortikosteroid kullanımı olan, kanser tedavisi alan veya organ nakli uygulanmış hastalarda; **sekonder gelişen osteoporozda KMY** ölçümünde lomber total (L1-4 veya L2-4) veya femur total veya femur boynu KMY ölçümünde "T" değerlerinden herhangi birinin **-1 veya daha düşük olması durumunda, (primer hastalığını da belirtir sağlık raporu ile birlikte) reçetelenir.**

SUT 2018

- (6) Stronsiyum ranelat (kombinasyonları dahil), raloksifen ve denosumab;
- a) Stronsiyum ranelat (kombinasyonları dahil), raloksifen ve denosumab; yalnızca bifosfonatları tolere edemeyen veya yeterli yanıt alınamayan osteoporozlu hastalarda bu durumun, iç hastalıkları, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, romatoloji, ortopedi ve travmatoloji, kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarından en az birinin yer aldığı sağlık kurulu raporunda belirtilmesi halinde, bu rapora dayanılarak tüm uzman hekimlerce reçete edilebilir.
- Osteoporozda teriparatid kullanımı
- **65 yaş üstü hastalardan; T skoru -3,5 ve daha az olan (L1-L4 veya kalça total) ve 2 veya daha fazla kırığı olduğu röntgenle kesin tanı konulmuş hastalarda,** bunların belirtildiği **6 ay süreli endokrinoloji**(Ek:RG-07/10/2016-29850/29md.Yürürlük:15/10/2016)ve/veya geriatri uzmanının bulunduğu sağlık kurulu raporu ile kullanılabilir. Tedavinin devamı için; ilk 6 ayda tedaviye cevap verildiğinin kanıtlandığı endokrinoloji(Ek:RG-07/10/2016- 9850/29md. Yürürlük:15/10/2016)ve/veya geriatri uzmanının bulunduğu en fazla 12 ay süreli yeni bir sağlık kurulu raporu ile kullanılabilir. **Toplam tedavi süresi ömür boyu 18 ayı geçmeyecektir.** Sağlık kurulu raporuna dayanılarak diğer uzman hekimler tarafından da reçete edilebilir. Teriparatid kullanan hastalarda KMY ölçümü yılda 2 kez yapılabilir.

