

Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Uzun Dönem Bifosfonat Kullanımı ve Görülebilen Yan Etkiler

Long-term Treatment with Bisphosphonates and Their Side Effects in Postmenopausal Osteoporosis

Merih Sarıdoğan, Kerem Gün

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Bifosfonatlar osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde en sık kullanılan, genelde iyi tolere edilebilen, güvenilir ilaçlardır. Ancak belirli yan etkileri de tanımlanmıştır. Gastrointestinal sistem ve böbrek fonksiyonları üzerinde oluşturduğu olumsuz etkileri ve neden olduğu akut faz reaksiyonu uzun yıllardır iyi bilinmektedir. Bir yan etki olarak atrial fibrilasyon ise ilk olarak zoledronik asit çalışmasında tanımlanmış ancak takip eden çalışma ve analizlerde bifosfonat ile ilişkisi kesinleştirilememiştir. Aynı şekilde bifosfonat kullanımı ile çene osteonekrozu, özofagus kanseri ve atipik femur kırığı arasında olası düşük riskli bir ilişki üzerinde durulmaktadır. Ancak konular ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. (*Osteoporoz Dünyasından 2010;16:66-71*)

Anahtar kelimeler: Bifosfonat, osteoporoz, güvenlik, yan etki

Summary

Bisphosphonates are the most commonly used drugs for the prevention and treatment of osteoporosis. Bisphosphonates are generally well tolerated and safe. Nevertheless, adverse events have been noted. Effects on the gastrointestinal tract and kidney function are well recognized, as are transient acute-phase reactions. Atrial fibrillation was first identified as a potential adverse event in a zoledronate trial, but subsequent trials and analyses failed to substantiate an association with bisphosphonates. Likewise a possible association between bisphosphonate use and osteonecrosis of the jaw, esophageal cancer and subtrochanteric fractures has also been suggested. However, the risk appears to be low, with no evidence from prospective RCTs of a causal association. (*From the World of Osteoporosis 2010;16:66-71*)

Key words: Bisphosphonates, osteoporosis, safety, adverse events

Giriş

Bifosfonatlar (BF) günümüzde postmenopozal osteoporoz ve diğer metabolik kemik hastalıklarında en yaygın kullanılan ilaçlardır. Kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörleri olan BF'ler etkilerini osteoklast aktivitesini azaltarak ve apoptozlarını artırarak gösterirler. Transportta etkili lipidlere düşük afinite ve paraselüler geçişi engelleyen negatif polariteleri nedeniyle grup olarak barsaklardan çok az emilirler ve emilimleri doza bağlı olarak %0,6-%3 arasında değişir. Kısa sürede plazmadan temizlenen BF'lerin yaklaşık %50'si kemiklerde tutulur, kalan bölüm ise metabolize

olmadan idrar yoluyla atılır, vücutta yarılanma ömürleri ise uzundur (1-4).

Bifosfonatlar oral tabletler halinde, intravenöz (İV) infüzyon veya enjeksiyon formunda kullanılır. Oral alendronat ve risedronat günlük ve haftalık tek doz formunda (sırasıyla 10 mg/gün-70 mg/hafta 5 mg/gün-35 mg/hafta) uzun yıllardır kullanılmaktadır. Daha sonraları ibandronatın ayda bir oral formu (150 mg/ay) ve 3 ayda bir İV formu (3 mg/3 ay) postmenopozal osteoporoz tedavisinde yerini almıştır. Son olarak zoledronik asit yılda bir kez İV infüzyon şekli ile tedavi protokollerine girmiştir (1-4).

BF'lar etkinlik, tolere edilebilirlik ve güvenilirlik yönünden tıpta en kapsamlı incelenen ilaç gruplarından biridir.

Kullanıma girdikleri 1969 yılından bu yana pek çok karşılaştırmalı çalışma ile etkin, güvenilir ve iyi tolere edilebilir oldukları ortaya konmuştur (6-10). Bu dikkat çekici güvenilirliğin nedeni güçlü kemik afinitesidir. Afinite, BF'ların iskelette uzun süre kalmasına neden olurken sistemik dolaşımdan etkili bir biçimde temizlenmesini, doruk düzeyinin kısa süreli olmasını ve diğer dokular tarafından tutulumunun sınırlı kalmasını sağlar (5). Alendronatın 3-10 yıl, risedronatın 3-5 yıl veya ibandronatın 3 yıl süreli tedavilerinden sonra tüm yan etkilerin ve ilaç bırakma oranlarının plasebo ile benzer olduğu gösterilmiştir (6-10). Altı ve yedinci tedavi yılında risedronatın güvenilirlik profilinin incelendiği bir çalışmada elde edilen sonuçların 3 veya 5. yıllardakinden farklılık göstermediği ortaya konmuştur (11). Başka bir çalışmada ise İV ibandronatın 2 yıllık tolere edilebilirliğinin günlük oral tedavi ile benzer olduğu bildirilmiştir (12). Zoledronik asitin incelendiği HORIZON çalışmasında yan etki görülme sıklığının plasebo grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu (%95,5 ve %93,9, p=0,002) bildirilmiş olsa da ilaç bırakma oranları arasında fark gösterilememiştir (13,14). Farklı bifosfonatların etkinlik ve güvenilirlik yönünden birebir karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır. Bunlardan bir tanesi alendronat ile risedronatı karşılaştıran FACT (15) çalışmasıdır. Bu çalışmada yan etki, ciddi yan etki veya ilacı bıraktırmayı gerektirecek yan etki insidanslarında gruplar arasında fark bulunamamıştır. MOTİON çalışmasında (16,17) ise haftalık 35 mg alendronat ile aylık 150 mg ibandronat karşılaştırılmış, FACT çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak akut faz reaksiyonu nedeniyle influenza benzeri hastalık gibi kısa süreli olayların ibandronat grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir. BF kullanımı sırasında sık karşılaşılabilecek ve klinik önem gösteren yan etkiler şu şekilde özetlenebilir:

Gastrointestinal Yan Etkiler ve Özofagus Kanseri

Klinisyenler arasında gastrointestinal (Gİ) sorunların oral BF kullanımının kaçınılmaz sonucu olduğu kanısı hakimdir. Ancak büyük prospektif randomize çalışmalar BF kullanımıyla Gİ problemlerin -plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak artış göstermediğini ortaya koymaktadır. Örneğin FIT çalışmasında (6) üst Gİ yan etkiler alendronat ve plasebo grubunda sırasıyla %41,3 ve %40 olarak bildirilmiştir. Risedronatın araştırıldığı VERT çalışmasında (18) ise 3 yıllık Gİ yan etki sıklığı %27 olarak bulunurken plasebo grubunda bu oran %26 olarak bildirilmiştir. Beşinci yıl sonuçlarında ise plasebo grubunun %13,8 ile %12,6 oranına sahip risedronat grubundan daha sık Gİ yan etki oluşturduğu ortaya konmuştur (19). BONE çalışmasında da (8) ibandronat için benzer sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Buna karşın HORIZON çalışmasında (20) zoledronik asit ile tedavi gören olgularda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında bulantı (%8,5 ve %5,2), kusma (%4,6 ve %3,2), ishal (%6, %5,6), üst abdominal ağrı (%4,6 ve %3,1) ve dispepsi (%4,3 ve %4) gibi Gİ yan etkilerin daha sık olduğu bildirilmiştir. Oral BF'ların intestinal kanaldan çok az miktarda emilmesi yüksek miktardaki bifosfonatın gastrointestinal mukosa ile temas etmesine neden olur. Bu da özellikle

ilk bifosfonatlardan etidronat ve klodronatın kullanılan yüksek miktarlarının ishal yapma olasılığını artırır. Ancak bu durum daha düşük miktarlarda alınan yeni bifosfonatlar için geçerli değildir (5). Mukozal iritasyon ayrıca bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü ve dispepsi gibi istenmeyen etkilere de yol açabilmektedir. Daha nadir olmasına rağmen ciddi seyredabilen özofajial ülserasyonun oral pamidronat (21) veya alendronat (22) kullanımından sonra daha sık geliştiği bildirilmiştir.

BF kullanımı ile özofagus kanseri arasındaki olası ilişkinin bu başlık altında ayrı bir bölümde incelenmesi daha doğru olacaktır. Konu ile ilgili olgu sunumları ve olgu serileri sonrası, epidemiyolojik bilgilerin elde edilebilmesi için geniş kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. İlk çalışmada 1995-2008 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde özofagus kanseri gelişmiş olgular taranmış ve 21 olguda alendronatın asil sorumlu ilaç olduğu, 2 olguda ise gelişime katkı sağladığı bildirilmiştir (23). Aynı yayında Avrupa ve Japonya'dan 31 olgu üzerinde durulmuştur. Bu olgulardan bazıları Barrett özofagus gibi risk faktörlerine sahipse de her olgu için risk faktörlerinin belirlenmesi mümkün olmamıştır. Bazı olgularda ise tanıdan ancak 6 ay önce başlayan alendronatın süreçteki etkisinin tartışılması gerektiği bildirilmiştir. Yapılmış kapsamlı bir diğer çalışmada ise (24) kırık geçirerek oral BF tedavisi başlamış 13,678 olgu ile kırık geçirdikten sonra oral BF başlanmamış benzer demografik özelliklere sahip 27,356 olgu karşılaştırılmış ve BF alan grupta özofagus kanseri riskinin daha düşük olduğu, mide kanserinde ise farklılık gözlenmediği ortaya konmuştur. Yakın tarihli bir başka epidemiyolojik çalışmada (25), İngiltere'de 1995-2005 tarihleri arasında özofagus kanseri, mide kanseri ve kolorektal kanser tanısı almış sırasıyla 2954, 2018 ve 10641 olgu araştırılmıştır. Bu çalışmada, normal geriatrik popülasyonda %1 oran özofagus kanserinin 5 yıllık insidansının oral BF kullanan kişilerde -kullanılan BF türünden bağımsız olarak %2'ye yükseldiği, riskin yaklaşık 10 ve daha fazla kez reçetelendirme sonrası ve yaklaşık 5 yıl kullanımdan sonra daha arttığı ifade edilmiştir. Araştırılan diğer gastrointestinal sistem kanserleriyle ilişki tespit edilememiştir. Başlangıçta olgu sunumları ile ortaya konmaya çalışılan BF-özofagus kanseri ilişkisinde epidemiyolojik çalışmalar da tabloyu çok net bir biçimde ortaya koyamamıştır ve olası patofizyolojik mekanizmayı açıklayabilecek deneysel çalışmalar henüz yapılmamıştır. Bu yüzden klinisyenin konu ile ilgili dikkatli davranması ve özofajial hastalığı olan veya yutma güçlüğü çeken kişilerde oral BF kullanımından kaçınması daha doğru olabilir.

Renal Yan Etkiler

BF'ler değişime uğramadan, filtrasyon ve proksimal tubuler sekresyon yoluyla böbreklerden atılırlar. IV tedavilerde ulaşılan yüksek BF kan konsantrasyonları, akut renal sorunlara yol açabilir. Oral BF'ların terapötik dozlarında bu etki gösterilememiştir (5). Yine de 30 ml/dk'dan düşük kreatinin klirensi olan olgularda, yeterli klinik deneyim olmadığı için, ister oral isterse parenteral BF kullanımından kaçınmak uygundur. Konu ile yapılan çalışmalarda alendronat (26), risedronat (27) ve ibandronatın (28)

placebo ile benzer renal yan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Zoledronik asitin osteoporoz tedavisinde kullanımı ile 9 ila 11. günlerde ortaya çıkan hafif ve geçici serum kreatinin yüksekliğinin ise 3 yıl sonunda kalıcı olmadığı ve renal yan etkilerin placebo ile karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir (13,14,20). Bununla birlikte metastatik kemik hastalıkları, maligniteye bağlı hiperkalsemi gibi osteoporoz dışı kullanım alanlarında zoledronik asitin, yüksek doz nedeniyle, renal sorunlar ile birlikteliği mevcuttur (20). Her tedavi öncesi renal fonksiyonların gözden geçirilmesi, infüzyonun uzun sürede yapılması ve uygun doz ayarlamaları ile osteoporoz tedavisinde bu yan etkiler en aza indirilebilir.

Akut Faz Reaksiyonu ile İlişkili Semptomlar

İnfluenza benzeri bulgular, yüksek ateş, titreme, miyalji ve artralji gibi IV amino-BF (pamidronat, zoledronik asit ve ibandronat) uygulamaları ile ilişkilendirilen kısa süreli akut faz reaksiyonları 1970'li yıllardan beri bilinmektedir (29). IV uygulamalar sonrası %10 oranında görülen semptomlar, yeterli doza ulaşıldığı takdirde oral uygulamalarda da izlenebilir. HORIZON çalışmasında (13) akut faz reaksiyon semptomlarının zoledronik asit grubunda placebo ile kıyaslandığında anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (sırasıyla %31,6, %6,2). Nonamino-BF'ler (editronat, tiludronat, klodronat) ise bu istenmeyen etkiye yol açmamaktadır (5). Semptomlar infüzyondan 28-36 saat sonrasına kadar devam edebilir ve 2-3 günde kendiliğinden geçer. Tekrarlayan infüzyonlarda ise hem görülme sıklığı hem de semptomların şiddeti azalma eğilimindedir (5). Asetaminofen kullanımı semptomların ortaya çıkmasını engelleyebildiği gibi sürelerini de kısaltabilir.

Kemik, Eklem veya Kas Ağrıları

BF tedavisinden günler, aylar veya yıllar sonra ortaya çıkan muhtemelen akut faz reaksiyonundan farklı olan veya en azından her zaman birliktelik göstermeyen bu klinik tablo tedavinin kesilmesinden sonra tamamen düzelebilir veya bazen yavaş ve tam olmayan bir iyileşme gelişebilir (5). İyileşmeyi takiben BF grubundan bir ilacın tekrar kullanımı tabloyu alevlendirebilir (20,30-32). Olgu sunumlarına rağmen randomize kontrollü çalışmalarda bu bulguların BF tedavisi ile ilişkisi tam anlamıyla gösterilememiş ve altta yatan mekanizma açıklığa kavuşturulamamıştır. Alendronat (FIT), risedronat (VERT) ve ibandronat (BONE) çalışmalarında bu semptomların görülme sıklığı placebo grubu ile benzerlik göstermiştir (30-32). Bununla birlikte HORIZON çalışmasında zoledronik asit kullananların kemik ve kas iskelet sistemi ağrılarının placeboya göre daha sık olduğu bildirilmiştir (13,14,20).

Atrial Fibrilasyon

Atrial fibrilasyon (AF) yaşlı populasyonda görülen en sık aritmi türüdür. Etiyolojisinde ileri yaş dışında, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi çeşitli risk faktörlerinden bahsedilebilir. Atrial aritminin BF'lerin

muhtemel yan etkilerinden biri olabileceği yönündeki görüş ilk olarak HORIZON çalışmasında (13) ortaya konmuştur. Bu çalışmada, placebo grubu ile kıyaslandığında parenteral zoledronik asit kullanan olgularda ciddi AF görülme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %0,5 ve %1,3, $p<0,001$). Ancak olayların zoledronik asitin kan konsantrasyonunun son derece düşük olduğu, infüzyon sonrası 30. günden sonra ortaya çıkması, ciddi AF dışındaki AF'ler değerlendirildiğinde gruplar arası fark tespit edilememesi (sırasıyla %1,9 ve %2,4, $p=0,12$) (13) ve aynı çalışmanın diğer bir ayağında (HORIZON-PFT) zoledronik asit ile AF'nin herhangi bir formu arasında ilişki bulunamaması (14) bu sonuca şüphe ile yaklaşılmasına neden olmuştur. İlerleyen dönemde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi FDA, alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asit ile yapılmış placebo kontrollü tüm klinik çalışmaları gözden geçirmiş, bifosfonatlar ile AF arasında açık bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşmış ve hekimlerin BF'ler ile ilgili tutumlarını değiştirmemesini önermiştir (33). Yakın tarihli 266,761 olgunun incelendiği, 7 araştırmanın gözden geçirildiği bir meta analizde (34) BF'lerin atrial fibrilasyon ile ilişkili olmadığı sonucu elde edilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar yönünden taranan 65 yaş üstü 2797 kadında 3 senelik takip ile AF insidansı %4,7 olarak saptanmıştır (35). Bu oran HORIZON çalışmasında zoledronik asitin 3 senelik kullanımı ile edilen %1,3 oranından yüksektir. Oral BF'ler ile AF arasında ise herhangi bir anlamlı ilişki bildirilmemiştir (36). FIT (27) çalışmasında ciddi AF görülme sıklığının alendronat grubunda (%1,5) placebo grubuna (%1) göre daha yüksek olduğu ancak istatistiksel anlamlılığın mevcut olmadığı bildirilmiştir ($p=0,07$). Risedronat ile yapılan ve yaklaşık 15 bin olgunun takip edildiği faz 3 çalışmasında etken madde herhangi bir AF ile ilişkili bulunmamıştır (37). İbandronatın da AF insidansını arttırmadığı yönünde bilgiler mevcuttur (38).

Bu bilgiler ışığında BF'lerin muhtemelen AF için risk faktörü olmadığı söylenebilir. Ancak tüm ilaçlarda olduğu gibi klinisyen her osteoporotik olguyu potansiyel aritmi yönünden ayrıntılı olarak incelemeli ve BF reçetelerken dikkati olmalıdır.

Oküler İnflamasyon

Bifosfonatların konjunktivit, irit, episklerit, sklerit ve üveit gibi çeşitli oküler inflamasyonlarla ilişkili olabileceğini ifade eden az sayıda yayın bulunmaktadır. Oral BF kullanım sırasında nadir ortaya çıkan bu yan etkinin (31) parenteral kullanımda daha sık olduğu söylenebilir. Nitekim HORIZON çalışmasında zoledronik asit ile tedavi edilen olgularda oküler inflamasyonun placebo kullananlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir (13,14). Genelde özel bir tedavi gerektirmeyen ve BF tedavisine devam edilmesine rağmen düzelen semptomlar için nadiren antienflamatuvar bir göz damlası önerilir. Bifosfonat tedavisi sırasında nadiren bildirilen üveit ve sklerit gibi ciddi oküler yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirebilir (1-3).

Subtrokanterik veya Diafizal Kırıklar

Konu ile ilgili Odvina'nın 2005 yılındaki ilk yayınından (39) sonra, uzun süreli alendronat kullanımı ve subtrokanterik (atipik femoral) veya diafizal kırık arasında olası birliktelik çeşitli olgu sunum ve olgu serileri ile ortaya konmuş ve patogeneze kemik yeniden yapılanmasında aşırı baskılanmanın üzerine durulmuştur (40-43). Klinikte kırık öncesi birkaç aya kadar uzanabilen ağrı, kırığa neden olabilecek travmanın olmayışı ve bazı olgularda bilateral kırık şeklinde kendini gösterebilen tablo, radyolojik olarak genelde kortikal hipertrofinin olduğu bir bölgede uniktoral ayrılma ile birliktelik gösteren basit transvers veya kısa oblik kırık şeklinde görüntü verir (44). Danimarka'da yapılan ve 16,000 olgunun incelendiği bir araştırmada subtrokanterik kırığın, alendronatın bir komplikasyonundan ziyade, osteoporozun bir sonucu olarak gelişebileceğinin altı çizilmiştir (45). Başka bir çalışmada 3 yıllık bir dönemde incelenen 3412 kalça kırığı olgusundan 50 yaş üstünde olanlardan sadece %1'inin subtrokanterik kırığa sahip olduğu ve bunların da %90'ının kırık olduğu dönemde alendronat kullanmadığı bildirilmiştir (46). Bildirilen olgularda diabetes mellitus, kronik steroid kullanımı, aynı tarafta kalça veya dizde ciddi osteoartrit gibi bir veya daha fazla predispozan faktörün bulunması da patogeneze alendronat dışında başka faktörlerin varlığının başka bir göstergesi olarak kabul edilebilir (42). Risedronat, ibandronat veya zoledronik asit ile bu tür kırıklar arasında ise herhangi bir ilişki olduğuna dair bilgi yayınlanmamıştır. FIT, FLEX ve HORIZON-PFT çalışmalarını geriye dönük inceleyen Black, 10 yıl BF kullanan kadınlarda bile subtrokanterik ve diafizal kırıkların çok nadir olduğunu ve BF ile bu kırıklar arasında bir birlikteliğin olmadığını belirtmiştir (47).

Bu bilgiler ışığında BF kullanımı ile atipik femoral kırık ve diafizal kırık arasındaki birliktelikten net olarak bahsetmek mümkün görünmemektedir. Yine de 3-5 yıllık BF tedavisi sonrası risk faktörleri yönünden hastanın tekrar değerlendirilmesi, gerekirse bir süre için "ilaç tatili"ne gidilmesi, özellikle kalça ve kasık ağrısının sorgulanması, radyografik ileri tetkikler ile (BT, MR) erken evrede yakalanmaya çalışılması konusunda klinisyen dikkatli davranmalıdır. Atipik femoral kırık hihayesi olan osteoporotik olgularda BF'ler dışında ilaçların öncelikli olarak tercih edilmesi daha uygun bir seçenek olabilir.

Bifosfonat ile İlişkili Çene Osteonekrozu

Bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu (BFÇON), BF kullanım hikayesi olup, baş boyun bölgesine yönelik radyoterapi görmemiş olan olgularda ortaya çıkan ve oral kavitede en az 8 haftadır devam eden nekrotik kemik varlığı ile karakterize, oral veya eferal bölgede yumuşak doku şişliği, ağrı, kanama, pürülan akıntı ve fistülleşme, halitozis, alt dudakta parestezi ve diş kaybı ile kendini gösteren klinik bir tablodur (49). Normal popülasyonda ÇON görülme sıklığı -nedenden bağımsız olarak- senede 1/100,000'nin altındadır. Bu rakam BF kullanan onkolojik hastalarda %2 ila 11, osteoporotik

olgularda 1/10,000 ila 1/100,000 arasında değişmektedir (50). Kişinin invazif dental tedavi altında olması, kemoterapötik süreç, ağır periodental hastalıklar, AIDS ve ağır immunsupresyon, sigara kullanımı ÇON için etyolojik faktörler arasında sayılmaktadır ve bunların bir kısmı genelde BFÇON olgusunda bulunur (51). Bu yüzden BFÇON'da gerçek etyolojik faktörün belirlenmesi zordur, direkt ve akla yatkın bir nedensellik ilişkisi veya net bir patofizyolojik mekanizma halen ortaya konabilmiş değildir. Bazı araştırmacılar, bir infektif süreçten bahsedip, lezyonların osteonekrozdan ziyade osteomyelit olarak isimlendirilmesinin daha doğru olacağını ifade ederken (48,51) diğerleri artmış kan akımı ve anjiogenez ile bölgede depolanan BF'lerin osteoklastik aktiviteyi baskılamasının patogeneze rol oynadığını savunmaktadır (52). Bozulmuş mukozal iyileşme mekanizması ve baskılanmış bağışıklık sistemi de patogeneze etkili olabilir (48).

BFÇON genelde yüksek doz İV BF tedavisi kullanan onkolojik hastalarda görülmektedir, osteoporoz tedavisinde kullanılan BF dozlarında ise görülme sıklığı çok daha düşüktür. Alendronat, risedronat ve ibandronat ile ilgili yapılmış hiçbir klinik çalışmada BFÇON bildirilmemiştir (6-12). Yaklaşık 8,000 olgunun araştırıldığı HORIZON çalışmasında ise hem zoledronik asit hem de plasebo grubunda sadece birer olguda ÇON ile uyumlu semptom ve bulgular ortaya konmuştur ve uygun tedavi sonrası düzelmiştir (20).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan dozlarda BF kullanımı ile BFÇON arasındaki ilişki, konu ile ilgili prospektif kontrollü çalışma eksikliği nedeniyle net değilse de klinisyenin oral yakınması olan ve son 1 sene içinde diş hekimi muayenesi yaptırmamış olgularda BF tedavisine ihtiyatla yaklaşması önerilebilir. BF kullananlarda dental cerrahiden 3 ay önce bifosfonatların kesilmesi ve ağız doku ve mukozası iyileştikten sonra tekrar ilaca başlanması, hastaların ağız bakım ve hijyeni yönünden ara ara değerlendirilip eğitilmeleri uygun olabilir (1,48).

Sonuç

Kadın ve erkek osteoporozunda kırık riskini azalttığı iyi bilinen BF'lerin genelde tolere edilebilir ve güvenilir ilaçlar olduğu kabul edilmektedir. Yine de BF ile birliktelik gösterebilen çeşitli yan etkiler her ne kadar pek çoğu için kesin bilimsel kanıtlar mevcut değilse de göz önünde bulundurulduğunda, her olgu ayrı ayrı değerlendirilerek, yarar ve muhtemel zarar hesabının yapılması, medikal tedavi ve takip programının ise bu değerlendirme sonrası detaylandırılması uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Miller PD: Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of osteoporosis; In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ editors. Osteoporosis 3. Ed vol 2 ch 74. Elsevier American Pres, San Diego USA; 2008. p. 1725-41.
2. Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis-optimizing efficacy in clinical practice. Clin Interv Aging 2008;3:279-97.
3. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.

4. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, Rizzoli R. On behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
5. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;21:325-43.
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
7. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. for Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
8. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in post-menopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
9. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
10. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-6.
11. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8.
12. Eisman JA, Civitelli R, Adami S et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008;35:488-97.
13. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. For HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
14. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
15. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL et al. for Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141-51.
16. Miller PD, Epstein S, Seddarati F, Reginster JY. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:207-13.
17. Emkey R, Delmas PD, Bolognese M et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the monthly oral therapy with ibandronate for osteoporosis intervention (MOTION) study. *Clin Ther* 2009;31:751-61.
18. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
19. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-6.
20. Reclast® (zoledronic acid) prescribing information. Stein, Switzerland: Novartis Pharma Stein AG; 2009.
21. Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int* 1994;4:320-2.
22. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
23. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360:89-90.
24. Abrahamsen B, Eiken P, Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med* 2009;265:581-92.
25. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010.
26. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:5038.
27. Lawson MA, Xia Z, Barnett BL et al. Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010;92:149-55.
28. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-46.
29. Adami S, Bhal la AK, Dorizzi R et al. response after bisphosphonate administration. 1987;41:326-31.
30. Fosamax® (alendronate sodium) prescribing information. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co. Inc; 2010.
31. Actonel® (risedronate sodium) prescribing information. Cincinnati, OH: Procter and Gamble Pharmaceuticals; Inc; 2009.
32. Boniva® (ibandronate sodium) prescribing information. South San Francisco, CA: Genentech USA Inc; 2010.
33. US Food and Drug Administration (FDA). Update of Safety Review Follow-up to the Oct 1, 2007 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Bisphosphonates. Silver Spring, MD: FDA; 2008.
34. Kim SY, Kim MJ, Cadarette SM, Solomon DH. *Arthritis Res Ther*. Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. 2010;12:30.
35. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factor for atrial fibrillation in older adults *Circulation*. 1997;96:2455-61.
36. John Camm A. *Clin Ther*. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. 2010;32:426-36.
37. Karam J, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid pausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:712-3.
38. Lewiecki EM, Cooper C, Thompson E, Hartl F, Mehta D, Papapoulos SE. Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation in analysis of pivotal clinical trials. *Int J Clin Pract*. In press 2010.
39. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
40. Kwek EB, Goh SK, Koh JS et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008;39:224-31.
41. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22:346-50.
42. Odvina CV, Levy S, Rao S et al. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009.
43. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2948-52.

44. Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:34-9.
45. Boonen A, Wakefield D, Huntjens K, van Helden S, Geusens P. The prevalence of subtrochanteric fractures in patients older than 50 years presenting with a clinical vertebral or non-vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2008;23.
46. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009;24:1736-40.
47. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
48. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010.
49. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J OralMaxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
50. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a taskforce of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;2:1479-91.
51. Wimalawansa SJ. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:491-512.
52. Novince CM, Ward BB, McCauley LK. Osteonecrosis of the jaw: an update and review of recommendations. *Cells Tissues Organs* 2009;189:275-83.