

Osteoporozda Farmakolojik Tedavinin İzlemi

Monitoring of Pharmacological Therapy in Osteoporosis

Rezzan Günaydın

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Osteoporoz tedavi edilmediği sürece ilerleyen kronik bir hastalıktır. Kemik kaybını önleyen, kemik döngüsünü değiştiren ve kırık riskini azaltan etkin tedaviler mevcuttur. Ancak tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi osteoporozun farmakolojik tedavisinin izlemi de zordur. Osteoporoz tedavisini izlemede en ideal yöntem tedavi öncesi ve sonrası kırık riskini karşılaştırmak ya da kemik gücündeki değişiklikleri değerlendirmektir. Ancak klinik pratikte kırık riskindeki değişimi değerlendiren bir yöntem yoktur. Bu nedenle tedavinin izleminde dual-enerji X-ray absorpsiyometri ile kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ve kemiğin yeniden yapılanmasını değerlendiren kemik döngü belirteçleri gibi vekil belirteçlere başvurulur. Bu derlemede; osteoporoz tedavisinin izleminde kullanılan yöntemler ve bu yöntemlerin güçlü ve zayıf yönleri sunulmuştur. (Türk Osteoporoz Dergisi 2012;18:31-6)

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, tedavi, izlem, kemik mineral yoğunluğu, biyokimyasal belirteçler

Summary

Osteoporosis is a chronic disease that self-perpetuates unless it is treated. There are effective treatments that prevent bone loss, change bone turnover and decrease fracture risk. However, monitoring of pharmacological therapy in osteoporosis is also challenging like all chronic diseases. The most ideal method in monitoring osteoporosis treatment is to compare pre-treatment fracture risk with post-treatment fracture risk or to evaluate changes in bone strength. On the other hand, in clinical practice, there is no method to evaluate the change of fracture risk. Therefore, the surrogate markers such as bone mineral density measurements by dual-energy X-ray absorptiometry and bone turnover markers that evaluate bone remodeling are referenced in monitoring treatment. In this review, the methods used in monitoring of osteoporosis treatment are presented as well as the weaknesses and strengths of these methods. (Turkish Journal of Osteoporosis 2012;18:31-6)

Key words: Osteoporosis, treatment, monitoring, bone mineral density, biochemical markers

Giriş

Kronik bir hastalık olan osteoporoz (OP) tedavisinin izlemi tüm asemptomatik kronik hastalıklarda olduğu gibi klinisyenler için bazı güçlüklerle sahiptir. OP ilaçları en az beş yıl süre ile reçetelenmektedir. Kırık riskini azaltmada etkin olmalarına rağmen hastalığın semptom ve bulgularını ortadan kaldırmazlar ve yan etkiler oluşturabilirler. Bu nedenle hem hasta hem de doktor beklenen terapötik etkilerin ortaya çıktığından emin olmak ister. İlaç tedavisinin başarılı olup olmadığını değerlendirmek için en ideal yöntem tedavi öncesi kırık riski ile tedavi sonrası kırık riskini karşılaştırmak veya kemik gücündeki değişiklikleri direkt olarak ölçmektir. Ancak klinik pratikte böyle bir test mevcut değildir. Bu nedenle tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için kırık riski

ve kemik gücü ile ilişkili olan biyolojik belirteçlere (vekil belirteç) başvurulur (1-3).

Ulusal Sağlık Enstitüsü çalışma grubu biyolojik belirteci; normal biyolojik veya patolojik süreçleri ya da bir tedavinin farmakolojik yanıtlarını (tedavinin klinik yanıtlarını öngörmek ve izlemek) objektif olarak ölçen ve değerlendiren bir gösterge olarak tanımlamıştır (4). OP tedavisinde biyolojik belirtecin kabul edilebilir olabilmesi için a) duyarlılık, tutarlılık ve güvenilirlik için oluşturulmuş standartları karşılaması b) biyolojik olarak akla yatkın olması (örn; iskelet gücünün değişmesi için bilinen mekanizmalar ile biyolojik belirteç arasındaki ilişki) c) hedef popülasyonda kırık ile belirgin bir şekilde ilişkili olması d) tedaviye yanıtta değişikliklerin tutarlı olması ve bu değişim değerlerinin anti-fraktür etkinliğinin önemli bir miktarını açıklaması gerektiği bildirilmektedir (5).

Klinik pratikte OP tedavisinin izlenmesinde en geçerli biyolojik belirteçler dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü ve kemiğin yeniden yapılanmasının biyokimyasal yan ürünleri olan kemik döngü belirteçleridir (KDB). OP tedavisini sürdürmekte olan çok sayıda birey olduğu dikkate alınırsa her iki izlem yöntemi de pahalıdır ve kırık riski azalmasının anahtar sonuçları açısından doğrulama gerektirir. OP tedavisinin izlenmesinde diğer bir yöntem vertebral kırık değerlendirilmesidir. Ayrıca tedaviye uyum ve hastanın ilaçlarını uygun dozlarda alıp almadığını değerlendirmek, en küçük anlamlı değişiklikten [least significant change (LSC)] daha fazla KMY kaybı, tedaviye rağmen kırık oluşması veya yıkım belirteçlerinin sürekli yüksek olması ile saptanan tedavi başarısızlığının nedenlerini belirlemek de tedavi izleminde önemlidir (1-3).

Tedaviye yanıt vermeyen kişi tedaviden beklenen kırık azalmasını başaramayan kişidir. Ancak hiçbir tedavi tam olarak kırıkları önlemez. Klinik çalışmalarda tedavi ile vertebral kırıklarda azalma %30-%70 arasında bulunmuştur. Vertebra dışı kırıklarda azalma ise oldukça düşük olup %15-%25 arasındadır. Bu nedenle tedavi altındaki bazı hastalarda tekrarlayan kırıklar oluşabilir ve tedavide başarısızlık olarak algılanmasına rağmen yanıtta yetersizliği göstermez. Bu sebeple gerçek yanıtızlığın saptanması zordur ancak imkansız değildir. Belirgin yanıtızlığın büyük çoğunluğu ilacı doğru ve düzenli almadaki başarısızlığa bağlanabilir. Yanıtızlığın sebebi tedavi süresince kemik kaybına neden olan hipertiroidi, malabsorpsiyon veya miyelom gibi bir hastalığın oluşması olabilir. OP'un sekonder bir sebebi varsa başlangıçta dikkatli bir şekilde dışlanmalıdır. Teorik olarak yanıtızlık yetersiz doz alımı, genetik faktörler veya diğer nedenlerden dolayı oluşabilir ancak şu an için klinik pratikte bir kanıt yoktur (1).

Osteoporoz Tedavisinin İzleminde Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri

Uluslararası Klinik Densitometri Birliği [International Society for Clinical Densitometry (ISCD)], Ulusal Osteoporoz Vakfı [National Osteoporosis Foundation (NOF)] ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists) gibi bazı ulusal rehberler tedavi izlemi için rutin KMY ölçümü önermektedir. ISCD ilk takip ölçümünün tedaviden bir yıl sonra yapılmasını, tedavi etkileri ortaya çıktıktan sonra ise daha uzun aralıklarla ölçüm yapılmasını tavsiye etmektedir. NOF ise tekrarlanan ölçümlerin 2 yılda bir yapılmasını önermektedir (6-8).

Tedavinin izlenmesi için en uygun iskelet bölgesinin tedaviye hızlı yanıt veren ve düşük LSC'ye sahip olan lomber bölge olduğu bildirilmektedir. Lomber bölgenin değerlendirilemediği durumlarda (yaşlı bireylerde dejeneratif değişiklikler gibi) ise total proksimal femurun değerlendirilmesi önerilmektedir (3,9).

Tedavi süresince KMY değişiminin doğru olarak saptanması gerekir. Bu nedenle seri KMY ölçümlerinde; cihaz kalibrasyonunu belirlemek için düzenli fantom taramaları (en az haftada bir), tüm taramalarda hastanın uygun pozisyonlanması, uygun tarama modunun kullanımı ve doğru analiz ve yorumlamanın yapılması gereklidir. Seri KMY ölçümlerinin aynı cihaz ve aynı teknisyen tarafından yapılması ideal olmalıdır. KMY'deki değişimin gerçek biyolojik değişim olup

olmadığını saptamak için cihazın in vivo tutarlılık hatasının bilinmesi gereklidir. Seri KMY ölçümlerinde saptanan KMY değişimi ölçümün tutarlılık hatasından büyük olmalıdır. Klinik pratikte tedavi süresince KMY'deki değişimi saptamak için en sık kullanılan yöntem LSC'nin belirlenmesidir. Bu amaç için merkezin hasta popülasyonuna benzer yaştaki kişiler kullanılarak 30 kişide 2 kez veya 15 kişide 3 kez ölçüm yapılmalıdır. Her bir ölçüm için kişiler masadan kaldırılmalı ve tekrar yatırılarak yeniden pozisyonlanmalıdır. Elde edilen değerler kullanılarak cihazın tutarlılık hatası ve LSC hem lomber bölge hem de total kalça için hesaplanmalıdır. Tutarlılık hatası DXA çıktılarında varyasyon katsayısı [coefficient of variation (CV)] olarak ifade edilir. $CV(\%) = \frac{\text{yapılan ölçümlerin standart sapması}}{\text{yapılan ölçümlerin ortalaması}} \times 100$ formülü ile hesaplanır. LSC ise CV'nin %95 güvenlik aralığı için 2,8 sabit sayısı ile çarpımı ile elde edilir ve % olarak ifade edilir. Örn; CV %1 ise LSC %2,8'dir. Bir merkezde birden fazla teknisyen ölçüm yapıyorsa her bir teknisyen için tutarlılık hatası hesaplanmalı ve ortalaması alınmalıdır. Cihaz üreticisi tarafından saptanan tutarlılık hataları DXA merkezinin kendi saptadığı tutarlılık hatasından genellikle daha iyidir ve klinik pratikte kullanılmamalıdır. ISCD lomber bölge için minimum kabul edilebilir LSC'nin %5,3 (CV %1,9), total kalça için ise %5,0 (CV %1,8) olması gerektiğini bildirmektedir. Bu nedenle KMY değişiminin bu miktara eşit olması veya aşması beklenir. Ancak bu değişimi antirezorptif bir tedavi ile 1 yılda başarmak oldukça zordur. Bu büyüklükte bir değişim sıklıkla tedavinin 3. yılına kadar ortaya çıkmaz (1-3,6,9-11).

Antirezorptif ajanlar remodeling hızını yavaşlatarak ve sekonder mineralizasyon için daha fazla süre sağlayarak kemik mineral içeriği artırır. Bu nedenle tedavi altında LSC'den daha fazla KMY azalması klinik pratikte kabul edilemez. Tedavi altındaki bir hastada KMY azalması tedaviye uyum ve devamlılığın kötü olmasına, yetersiz Ca ve D vitamini alınmasına, malabsorpsiyon, uzamış immobilizasyon, subklinik hipertiroidi, hiperparatiroidi, kemiğin biyolojik yanıtını azaltan sekonder bir durum, bifosfonat absorpsiyonunun olmaması veya end organın farmakolojik direncine bağlı olabilir. Oral bifosfonatların absorpsiyonu zordur ve en iyi şartlar altında, bir oral dozun %1'inden daha azı absorbe olur. Pek çok medikal durum (çölyak hast, gastrojejunostomi gibi) oral absorpsiyonu etkileyebilir (2,3).

Tedaviye Yanıtı Tahmin Etmede Kemik Mineral Yoğunluğu Değişiminin Önemi

KMY'nin tedavisiz durumda kırık riskinin iyi bir prediktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar olmasına karşın antirezorptif tedaviye yanıtta kırık riski azalmasının yalnızca küçük bir oranının KMY değişiklikleri ile açıklanabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir. Örn; Cummings ve ark. (12) alendronat ile tedavide kırık riski azalmasının yalnızca %16'sının KMY artışına bağlı olduğunu göstermiştir. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) çalışmasında ise bu oran yalnızca %4 olarak bulunmuştur (13). Kırık azalmasında tedaviye bağlı KMY değişikliklerinin kötü prediktif değerinin açıklaması -en azından bir kısmı için- aslında kemik gücünün düzelmesi için bir mekanizma olan kemik döngüsünün azalmasının öneminde yatar (1). Tedaviye yanıtı tahmin etmede KMY ölçümlerinin yetersizliği için daha fazla kanıtlar klinik çalışmalarda gözlenmiştir. Bu çalışmalarda

kırık azalması KMY kaybı ya da kazanımına bakılmaksızın benzer olarak bulunmuştur. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) ve Hip Intervention Program (HIP) çalışmalarında risedronat ile tedavi edilen postmenopozal kadınlarda tedaviden 3 yıl sonra vertebra dışı kırık riski azalması, vertebra veya kalçada KMY kaybı olan kadınlarla KMY'de net kazanımı olan kadınlar arasında benzer bulunmuştur (14). Benzer şekilde Fracture Intervention Trial (FIT) çalışmasından yapılan bir post hoc analizde alendronat tedavisi ile kırık riski azalması KMY kazanımı veya kaybının derecesine bakılmaksızın benzer olarak saptanmıştır. Alendronat tedavisinin ilk yılında total kalça KMY değişimi %0-%4 arasında olan kadınlarda vertebral kırık riski plasebo alanlara göre %53 oranında azalmış olarak bulunmuştur. Buna karşın KMY değişimi %0-%+4 arasında olanlarda da benzer bir risk azalması bulunmuştur (15). KMY kaybına rağmen kırık riski azalması MORE çalışmasında da gözlenmiştir. Kemik kaybının herhangi bir oranı dikkate alındığında raloksifen ile tedavi edilenlerde plasebo alanlara göre kırık insidansı daha az olarak bulunmuştur. Plasebo ile tedavi edilen ve KMY kazanımı %4 olan kadınlara göre raloksifen ile tedavi edilen ve KMY kaybı %4 olan kadınlar daha düşük femur boynu kırık riskine sahip olarak saptanmıştır (16).

Bu çalışmalar dikkate alındığında, tedavi altındaki hastalarda izlemin ana amacı KMY kazanımı olan hastaları değil, belirgin KMY kaybı olan hastaları belirlemek olmalıdır. Klinik çalışmalar kırık riskinde belirgin azalma sağlamak için KMY'de yalnızca küçük bir artışın yeterli olduğunu göstermiştir. Daha önemli olan durum tedavi almakta iken kemik kaybı devam eden dolayısı ile kırık için yüksek riske sahip olan hastaları saptamaktır. KMY değişimi LSC'ye eşit ya da üzerinde ise tedavi değişikliği yapılmamalıdır. KMY değişimi LSC'den az ise kemik kaybına neden olan sekonder nedenler ve uyum sorunları araştırılmalıdır. Bu durumda gerekirse tedavi değişikliği yapılabilir (9).

Tedaviye Uyum ve Devamlılığı Sağlamada Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri

OP tedavisine uyum ve devamlılığın oldukça kötü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda bir yıllık sürede tedaviye uyumun %25-%75 arasında olduğu, ortalama devamlılığın ise 245 gün olduğu bildirilmektedir. Bu durum anti-fraktür etkinliğin azalması ile ilişkilidir. Ancak KMY ile izlemlerin tedaviye uyumu artırdığına dair kanıt yoktur. Bununla birlikte düzenli ölçümler güven sağlayarak tedavi devamlılığı için motivasyonu artırabilir (17,18).

Osteoporoz Tedavisinin İzleminde Biyokimyasal Belirteçler

Kemik döngüsü kansellöz ve kortikal kemikte kemiğin yeniden yapılanma ünitelerinde oluşan kemik yapım ve yıkımının sonucudur. Biyokimyasal belirteçler tüm vücut kemik döngüsünün bir ölçüsüdür ve iskeletin %80'ni kortikal kemikten oluştuğu için esas olarak kortikal kemik döngüsünü yansıtır. Antirezorptif tedavi kemik döngü belirteçlerini azaltırken anabolik parathormon peptidleri ile tedavi rezorbsiyon belirteçlerinde artışı takip eden kemik yapım belirteçlerinde hızlı artış ile ilişkilidir. Stronsiyum ranelat ile ise KDB'lerdeki değişiklikler küçük ve uyumsuz olup kemik gücü üzerine etkileri muhtemelen kemiğin materyel özellikleri üzerine etkileri ile

ilişkilidir. KDB'ler terapötik ajanlar ile ilişkili klinik çalışmalarda rutin olarak kullanılır. Ayrıca ilaçların etki mekanizmaları ve güçleri hakkında bilgi sağlaması açısından da faydalıdır (1).

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri tedaviye yanıtı hızlı bir şekilde gösterdikleri ve KMY ölçümlerine göre kırık riski azalmasını daha iyi öngördükleri için tedavi izleminde potansiyele sahiptir. Uzun süreli izleme sahip (1.8-5 yıl arasında) bazı prospektif çalışmalarda kemik rezorbsiyon belirteçlerinin yüksek düzeylerinin kalça, vertebra ve diğer kırıkların riskinde yaklaşık 2 katdan fazla artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Antirezorptif ajanlar rezorbsiyon belirteçlerinin [idrar N telopeptid (NTX) veya serum C telopeptid] tedavi başladıktan hemen sonra azalmasına sebep olur. KMY'de belirgin değişiklik için 12 ay gerekmesine rağmen KDB'lerdeki değişim tedaviye başladıktan sonra 3-6 ay içinde gözlenir. Örneğin; kemik rezorbsiyon belirteçleri antirezorptif tedavi başladıktan 3 ay sonra, yapım belirteçleri ise 6 ay sonra ölçülebilir. IV bifosfonatlarla tedavide KDB'lerdeki değişim daha da erken dönemde gözlenebilir (20). Ancak KDB'ler tedavi edilmemiş postmenopozal OP'lu kadınların bir kısmında normal hatta azalmıştır ve bu olgularda tedavideki değişimin yorumlanması sorun yaratabilir (1,2).

KDB'lerin OP tedavisinin izlenmesi için klinik pratikte kullanımları preanalitik ve analitik değişkenlikleri nedeniyle kısıtlıdır. Preanalitik değişkenler daha önemlidir ve hem değiştirilebilir hem de değiştirilemeyen faktörleri kapsar. Sirkadien değişkenlik, yiyecek alımı, egzersiz ve mevsimsel değişkenlik özellikle bazı belirteçler için önemli değiştirilebilir faktörlerdir. Değiştirilemeyen faktörler ise yaş, cins, ırk, hamilelik ve laktasyon, renal ve hepatik fonksiyonlar, pek çok iskelet ve iskelet dışı hastalık durumları, iskelet üzerine etkili ilaçlar, immobilité ve önceki kırık varlığı gibi faktörlerdir (1). Örneklerin saklanması ile ilgili değişkenlikler de önemlidir. Asit fosfataz ve osteokalsinin işlenmesi zordur. Kollajen peptidler ve alkalen fosfataz parçalanmaya daha dirençlidir. Pridinolin çapraz bağları ışığa hassastır ve yoğun UV ışınları altında bozulur. Sabah açlık sonrası alınan örneklerin kullanımı değişkenliği azaltır. Ayrıca hastanın tüm ölçümleri aynı laboratuvarında yapılmalıdır (21).

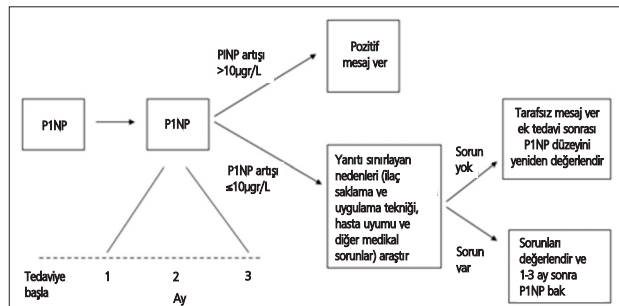
Çeşitli çalışmalarda tutarlılık hatası (CV) serum belirteçleri için %10, idrar belirteçleri için ise %15-%25 arasında bulunmuştur. Bu nedenle serum belirteçleri için LSC ~%25-%30 arasında iken idrar belirteçleri için ~%40-%70 arasındadır (18).

Antirezorptif ajanların terapötik etki sağlaması için gerekli olan kemik döngüsü azalması bifosfonatlar ile araştırılmıştır. Kemik döngü belirteçlerindeki azalma analizinin LSC'sini aşmalıdır. Eğer kemik döngü belirteçleri LSC'den daha fazla azalmış ise hasta ilacını kullanıyor, ilaç absorbe ediliyor ve ilacın kemik üzerine biyolojik etkileri vardır denilebilir. Kemik döngü belirteçlerindeki azalma (özellikle idrar N- telopeptid veya serum C-telopeptid gibi yıkım belirteçleri) normal premenopozal aralığa inmelidir. Antirezorptif tedavi ile kemik döngü belirteçlerindeki azalmanın büyüklüğü KMY artışı ve kırık riski azalması ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki bazı çalışmalarda lineer bazılarında ise non lineer olarak gözlenmiştir. Bifosfonatlar KDB'lerin düzeylerini ve kemik remodelingini 3-6 ay içinde tedavi öncesi değerlerine göre %50-%80 azaltırlar ancak tedavi devam ettiği sürece KDB düzeylerinde azalma devam etmez (2,22,23).

Klinisyen antirezorptif tedavi ile KDB'lerde belirgin azalma görmez ise yanıtızlılığın nedenini gözden geçirmelidir. Oral bifosfonat başladıktan sonra KDB'ler yüksek kalırsa veya değişmezse bu durum oral bifosfonatın absorbe edilemediğinin bir kanıtı olabilir. Bu durum hasta ilaç alımına sıkı bir şekilde uysa ve bifosfonat emilimini bozacak gastrointestinal bir hastalık olmasa bile gözlenebilir. Bazı olgularda oral bifosfonat malabsorpsiyonunun açık bir nedeni yoktur ancak IV bifosfonat verilmesi KDB'leri hızlı bir şekilde düşürür. KDB'lerin sürekli yüksek olması farklı hastalıklara bağlı olabilir ve yüksek kemik döngüsüne neden olan (hipertiroidi, hiperparatiroidi, myelom, Paget hastalığı ve metastatik kanser gibi) hastalıklar dışlanmalıdır (2). Antirezorptif tedavi alan hastalarda KDB ile izlem için Belçika Kemik Klubü'nün önerileri tablo 1'de sunulmuştur (21). Teriparatid tedavisi alan hastaların izlemi bifosfonat alanlardan farklıdır. Bu hastalarda kemik yapım belirteçleri ile izlem yararlı

Tablo 1. Kemik döngü belirteçlerinin pratikte kullanımı ile ilgili Belçika Kemik Klubü'nün önerileri [Bergmann ve ark.'dan (21) alınmıştır].

Antirezorbtif tedavi için endikasyon:	
KMY kalça/vertebra: T-skor \geq -2.5 SD veya düşük travmalı kırık	
↓	
Başlangıç KDB düzeylerini değerlendir: açlık serumunda KSALP veya CTX veya P1NP	
↓	
0. gün	Bifosfonat tedavisine başla
3. ay	KDB düzeylerini kontrol et: \geq %30 azalma Azalma yoksa: İlaç uyumunu gözden geçir İlacın düzgün alınıp alınmadığını kontrol et (süt veya kalsiyum suplementasyonu gibi) İlaç saklama koşullarını değerlendir
6. ay	KDB düzeylerini kontrol et: $>$ %30 azalma + premenopozal düzeye geri dönme
1. yıl	KDB'yi yeniden değerlendir
KMY; kemik mineral yoğunluğu, KDB; kemik döngü belirteçleri, KSALP; kemik spesifik alkalen fosfataz, CTX; C- terminal telopeptid, P1NP; prokollajen 1 N propeptid	



Şekil 1. Teriparatid ile tedavi edilen hastalarda P1NP (prokollajen 1 N propeptid) ile izlem için algoritma [Tsujiimoto ve ark.'dan (26) alınmıştır].

olabilir. Osteoblast stimülasyonunu gösteren üç yapım belirteci vardır. Kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin ve prokollajen 1 N propeptid (P1NP) ile prokollajen 1 C propeptid. P1NP teriparatid yanıtı için daha sensitiftir. Teriparatid tedavisinin başlanmasından sonra üç ay içinde arttığı ve bu artışın 18. ayda lomber bölge KMY artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda kemik histomorfometrisi ile değerlendirilen kemik mikroyapısının düzelmesi ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle eğer klinik pratikte tedavi başlanmasından sonraki 3 ay içinde P1NP değeri analizden LSC'sinden tedavi öncesi değere göre daha fazla yükselirse tedavinin etkili olacağını erken göstergesidir. Ayrıca KMY ve kemik mikroyapısının düzeleceğinin de belirleyicisidir (2,24,25). Teriparatid ile tedavi edilen hastalarda P1NP ile izlem için algoritma Şekil 1'de sunulmuştur (26).

Tedaviye Uyum ve Devamlılığı Sağlamada Kemik Döngü Belirteçleri

Bazı çalışmalarda kemik döngü belirteçlerinin tedaviye uyum veya devamlılık üzerine etkisi araştırılmıştır. Osteopenili 75 postmenopozal kadında raloksifen ile yapılan açık etiketli randomize kontrollü bir çalışmada uyum üzerine izlemin etkisi bir yıllık periyotta tabletlerin %75 ve daha fazlasının alımı olarak belirlenmiştir. Birinci grup kadına hiçbir izlem yapılmaz iken ikinci gruptaki kadınlar ile bir hemşire tarafından 2, 24 ve 36. haftada tedavi ile ilgili görüşleri tartışılmıştır. Üçüncü gruba ise aynı zaman noktalarında idrar NTX tetkiki yapılarak bir hemşire tarafından sonuçlar ile ilgili bilgi verilmiştir. İkinci ve 3. grubun uyumu izlem yapılmayan gruba göre belirgin olarak daha iyi bulunmuş, ancak her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Bu durum, kemik döngü belirteçleri ile izlem yapılmasına göre sağlık profesyonelleri tarafından iletişim kurulmasının uyumu düzelttiğini düşündürmüştür (27).

IMPACT çalışmasında ise biyokimyasal belirteçlerdeki değişimin ilacın devamlılığı üzerine etkileri araştırılmıştır. Bir yıl süre ile 5 mg/gün risedronat alan postmenopozal OP'lu 2302 kadın ya kemik yıkım belirteçlerinin (13. ve 25. haftalarda idrar NTX ölçümleri) doktor tarafından geri bildirilmesi temeline dayalı destek grubuna ya da destek verilmeyen gruba randomize edilmişlerdir. Ayrıca tüm kadınlar tedaviye devam etmenin gerekliliği ile ilgili olarak bilgilendirilmiştir. Destek verilmeyen kadınlar ile karşılaştırıldığında NTX'de belirgin azalma temeline dayalı pozitif mesaj alan hasta alt grubunda tedaviye devam belirgin olarak artmış iken negatif mesaj (idrar NTX'de artış) alan alt grupta ise azalmış olarak saptanmıştır. İlginç olarak her iki grupta da - belki de hastayı bilgilendirmenin değerini yansıtacak şekilde- devamlılık yüksek olarak bulunmuştur (~%80). Her iki grupta da devamlılığın yüksek olduğu dikkate alındığında bu bulguları açıklamak güçtür ancak hastanın davranışının güçlendirilmesinin pozitif etkileri olabilir (28).

Son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise alendronat tedavisi verilen 240 postmenopozal kadın; başlangıçta, 3. ve 12. ayda idrarda kemik belirteçleri (NTX ile) değerlendirilen grup, her ay eğitim materyeli verilen ve NOF'a üyelik yapılan grup, kemik belirteçleri ve eğitim grubu ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada 12. ayda tüm hastalar açısından devamlılık %54 olarak saptanırken, ilaca devamlılık açısından gruplar arasında fark olmadığı gözlenmiştir (29).

Genel olarak bakıldığında bu çalışmalar OP'lu kadınlarda biyokimyasal belirteçlerin ölçülmesinin tedaviye uyumu belirgin olarak düzeltmediğini göstermiştir. Buna rağmen hastanın sağlık profesyonelleri ile tedaviyi tartışma fırsatı verilmesi muhtemelen yararlı olacaktır (1).

Osteoporoz Tedavisinin İzleminde Vertebral Kırık Değerlendirmesi

OP tedavisinin izlenmesinde diğer bir yöntem vertebral kırık değerlendirilmesidir (VKD). Ancak kırık oluşmasını beklemek tedavi yanıtını belirlemek için başvurulan bir yöntem değildir ve tedavi edilen hastalarda kırık oluşması bile tedavinin yanıtı olmadığı anlamına gelmez. Çünkü hiçbir tedavi kırık riskini ortadan kaldırmaz. Yine de, tedavi altında yeni bir kırık oluştuğunda klinisyen hastanın tedaviye yanıt vermediğinin nedenlerini yeniden gözden geçirmelidir (3).

Lomber ve torakal direkt grafiler veya DXA kullanılarak yapılan VKD ile hem önceden var olan hem de yeni gelişen kırıklar saptanabilir. Osteoporotik kırıklar yaş ilerledikçe artar, sıklıkla asemptomatiktir ve tedavi edilmeyen hastalarda tüm iskelet bölgelerinde kırık riski artışı ile ilişkilidir. Multi-etnik popülasyon çalışmalarında vertebral kırıklar sık olarak saptanmış, 70 yaş üzerindeki kişilerin %20-%25'i etkilenmiş olarak bulunmuştur. Vertebral kırıkların çoğu saptanamaz ve belki de daha sonraki kırıklar için çok güçlü risk faktörü olmalarının farkında olunmaması nedeniyle çoğu doğru tedavi edilemez. Vertebral kırık riski tedavi ile belirgin olarak azalır ve bu azalma yaşam kalitesi, mortalite ve morbidite üzerine pozitif etkilerle ilişkilidir. VKD'nin yaygın kullanımı daha yüksek riskli hastaların saptanmasını sağlar. Ayrıca seri VKD'ler OP tedavisinin etkinliğinin izlenmesinde ek bir yöntem olarak kullanılabilir. Yeni vertebral kompresyon kırığının gelişmesi veya var olan kırığın bir dereceden daha fazla ilerlemesi tedavinin başarısızlığı olarak görülebilir ve hastanın medikal durumunun ayrıca değerlendirilmesini gerektirir. Klinisyen hastanın durumuna bağlı olarak tedavi değişimini düşünebilir veya takip edebilir. Ancak yeni veya kötüleşmiş bir vertebral kırığında herhangi bir alternatif yaklaşımın var olan tedaviden daha iyi sonuç verip vermeyeceği bilinemez (2).

Sonuç

Şu anda KMY veya kemik döngü belirteçleri ile rutin olarak tedavinin izlenmesi ile ilgili bilimsel bir gerekçe yoktur. KMY ölçümleri tedavi süresince uygun zaman skalası içinde değişimi kategorize etmede güvenilir bilgi sağlamaz. Bu nedenle yanlış yorumlanabilir. Ayrıca tedavi süresince KMY değişimleri kırık riskini öngörmede yetersizdir. KDB'lerin ölçümü klinik pratikte kullanım için çok fazla değişkenliğe sahiptir ve tedaviye uyumu düzelttikleri gösterilememiştir. Tersine, sağlık profesyonelleri ile iletişim tedavinin erken döneminde tedaviye uyumu düzeltilebilir ve bu nedenle kırık son durumu üzerine daha iyi etkiye sahip olabilir. Tedavi başlangıcında hastalara tedavileri hakkında yeterli bilgi verilmeli ve tedavinin uzun süreli olması gerektiği bildirilmelidir. Tedavi ile ilişkili konularda uygun aralıklarla sağlık profesyonelleri ile tartışılması sağlanmalıdır. İzlem için geçerli bir testin yokluğunda bu strateji tedavi son durumunu düzeltmede daha iyi bir yaklaşım sağlayacaktır (1,2).

Kaynaklar

1. Compston J. Monitoring osteoporosis treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:781-8.
2. Miller PD. Monitoring osteoporosis therapies. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:38-43.
3. Lewiecki EM. Monitoring pharmacological therapy for osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:261-73.
4. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
5. Bouxsein ML, Delmas PD. Considerations for development of surrogate endpoints for antifracture efficacy of new treatments in osteoporosis: a perspective. *J Bone Miner Res* 2008;23:1155-67.
6. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Official positions. Available at: www.iscd.org;2012.
7. National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Available at: www.nof.org; 2012.
8. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003;9:544-64.
9. Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What Is the Role of Serial Bone Mineral Density Measurements in Patient Management? *J Clin Densitom* 2002;5:S29-S38.
10. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008;11:75-91.
11. Bonnick SL, Johnston CC, Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L, et al. Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom* 2001;4:105-10.
12. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002;112:281-9.
13. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1-10.
14. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20:2097-104.
15. 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.
16. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomised clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
17. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
18. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, 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.
19. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther* 2008;12:157-70.
20. 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.
21. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al; Members of Advisory Board on Bone Markers. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract* 2009;63:19-26.

22. Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, Greenspan SL, Lindsay R, Riggs BL, et al. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: Consensus of an expert panel. *J Clin Densitom* 1999;2:323-42.
23. Riggs BL. Are biochemical markers for bone turnover clinically useful for monitoring therapy in individual osteoporotic patients? *Bone* 2000;26:551-2.
24. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005;20:962-70.
25. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, Fahrleitner-Pammer A, Ste-Marie LG, Gallagher JC, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3970-7.
26. Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, Sowa H, Krege JH. PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. *Bone* 2011;48:798-803.
27. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1117-23.
28. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HA, Ringe JD, et al. Improving Measurements of Persistence on Actonel Treatment (IMPACT) Investigators. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1296-304.
29. Silverman SL, Nasser K, Natrass S, Drinkwater B. Impact of bone turnover markers and/or educational information on persistence to oral bisphosphonate therapy: a community setting-based trial. *Osteoporos Int* 2011; Jul 14. DOI: 10.1007/s00198-011-1721-z.