



Multipl Sklerozlu Erkek Hastada Osteoporotik Kalça Kırığı Sonrası Teriparatid Kullanımı ve Tedavide Güncel Öneriler

Teriparatide Treatment Following Osteoporotic Hip Fracture in a Male Patient with Multiple Sclerosis and Current Recommendations

Sibel Başaran, İlke Coşkun Benlidayı, Rengin Güzel, Tunay Sarpel

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

On iki yıldır multipl skleroz (MS) tanısıyla takip edilen ve düşük enerjili travma sonrası sağ subtorakanterik femur kırığı nedeniyle opere edilen, 58 yaşında erkek hasta, post-operatif birinci haftada osteoporoz tedavisinin planlanması ve rehabilitasyon amacıyla konsülte edildi. Glikokortikoid kullanım öyküsü olan hasta osteoporoz için koruyucu tedavi almamıştı. Dual enerji x-ışını absorpsiyometre (DXA) yöntemi ile değerlendirilen femur boynu, total kalça ve L1-L4 T skorları, sırasıyla -4,7, -4,9 ve -3,3 idi. Hastanın şiddetli osteoporozu olması nedeniyle teriparatid tedavisi planlandı. Vitamin D suplementasyonu yapıldıktan sonra teriparatid 20 mcg/gün başlandı. Altı aylık tedavi sonrasında hastanın yakınmalarında ve DXA değerlerinde belirgin düzelme görüldü. Femur boynu, total kalça ve L1-L4 T skorları, sırasıyla -3,4, -3,9 ve -3,0 değerlerine çıktı. Teriparatid tedavisi 18 aya tamamlandığında DXA değerlerindeki düzelmeye devam ettiği görüldü (femur boyun T skoru: -2,9, total kalça T skoru: -2,4 ve L1-L4-T skoru: -2,2). Tedavi süresince herhangi bir yan etki görülmedi. Teriparatid tedavisi sonrasında haftalık alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu (70 mg/2800 IU) başlandı. MS hastalarında, multifaktöriyel nedenlerle kemik sağlığı ve vitamin D düzeyi olumsuz etkilenmektedir. Kalça kırığı gibi ciddi sonuçlarla karşılaşmamak için MS osteoporozu ile ilgili farkındalığın artması ve erken dönemlerden itibaren osteoporozdan koruyucu yaklaşımların titizlikle uygulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kalça kırığı, multipl skleroz, osteoporoz, teriparatid

Summary

A 58-year-old male patient with a diagnosis of multiple sclerosis (MS) who had been operated due to a low-energy subtrochanteric femoral fracture was admitted in order to plan anti-osteoporotic treatment and rehabilitation at post-operative first week. Although the patient had a history of glucocorticoid use, he had never received any preventative treatment for osteoporosis. T-scores detected by Dual energy x-ray absorptiometry (DXA) method were -4.7, -4.9 and -3.3 at femoral neck, total hip and L1-L4 vertebrae, respectively. Since the patient had severe osteoporosis, teriparatide treatment was planned. Following vitamin D supplementation, teriparatide 20 mcg/day was started. After 6 months of treatment, patient improved significantly in terms of symptoms and DXA scores. T-scores of the femoral neck, total hip and L1-L4 vertebrae improved to -3.4, -3.9 and -3.0, respectively. When teriparatide therapy was continued up to 18 months, further increase in DXA values was observed (T-scores of femoral neck, total hip and L1-L4 vertebrae were -2.9, -2.4 and -2.2, respectively). No adverse event was seen during the treatment period. Following the cessation of teriparatide therapy, alendronate and cholecalciferol combination (70 mg/2800 IU) was started. Bone health and vitamin D level are affected negatively in patients with MS due to multifactorial reasons. In order to avoid serious consequences such as hip fracture, awareness about osteoporosis should be increased and preventative strategies should be tailored from the early stages of the disease.

Keywords: Hip fracture, multiple sclerosis, osteoporosis, teriparatide

Giriş

Multipl skleroz (MS) sinir sisteminin kronik enflamatuvar demiyelinizan bir hastalıdır ve genç popülasyonda dizabilitenin önemli nedenlerinden biridir (1,2). MS, kemik kütlelerinde azalma ve osteoporoz riskinde artış ile ilişkili olup hastalığın

fonksiyonel yetersizlikleri ile kombine olduğunda kırık ihtimalini arttırmaktadır (3).

MS'de osteoporoz gelişimi birçok faktörün kümülatif etkisi ile ilişkilidir. MS hastalarında osteoporoz için risk faktörleri arasında fiziksel inaktivite, glikokortikoidlerin yaygın kullanımı,

güneş ışığına maruziyetin azalmasına bağlı olarak vitamin D eksikliği, antikonvülzan ilaçların kullanımı ve MS hastalığında kadın cinsiyetin baskın olması sayılabilir (3-7). Bunlardan fiziksel inaktivite ve kemikler üzerine mekanik yüklenme olmaması MS'de osteoporoz gelişiminde majör etkiye sahiptir. Kemik metabolizması üzerinde hastalığın enflamatuvar sürecinin de rolü bulunmaktadır. MS'de kullanılan farklı hastalık modifiye edici ilaçların kemik sağlığı üzerine bilinen etkileri ise kısıtlıdır (3,7).

MS hastalarında sık görülen osteoporoz fragilite kırıkları için önemli bir risk faktörüdür. Kırıklara yatkınlığın diğer nedenleri arasında düşme riskinde artışa neden olan denge ve koordinasyonda bozulma, görme bozukluğu, uzamış immobilité, vitamin D eksikliği ve benzodiazepinler, antikonvülzanlar ve antidepresanlar gibi ilaçların yan etkileri bulunmaktadır (3,6,8,9). MS'de osteoporozun nedeni multifaktöriyel olduğundan tedavisi konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. Vitamin D düzeyinin optimalizasyonu çok önemlidir. Glikokortikoid kullanımı eşlik ettiğinde glikokortikoide bağlı osteoporozda kullanılan ajanlardan yararlanılabilir. MS'de kullanılan hastalığı modifiye eden ilaçların kemik sağlığı üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir (3).

Bu olgu raporunda minör travma sonrası kalça kırığı gelişen ve opere edilen MS'li erkek hastanın osteoporoz tedavisinde teriparatid kullanımı ve 18 aylık sonuçları sunulmuştur.

Olgu

On iki yıldır MS tanısıyla takip edilmekte olan 58 yaşında erkek hastanın, başvurusundan 1 hafta önce düşük enerjili travma sonrası sağ femur kırığı nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttu. Post-operatif birinci haftada osteoporoz tedavisinin planlanması ve rehabilitasyon amacıyla Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine konsülte edildi. Daha önce glikokortikoid kullanım öyküsü mevcut olan, ancak son 2 yıldır glikokortikoid kullanmadığını belirten hasta öncesinde osteoporoz için herhangi bir koruyucu tedavi almamıştı. Kırık öncesi Genişletilmiş dizabilite durum skalası (Expanded disability status scale (EDSS)) skoru 5,5 idi. Hastanın tam kan sayımı, sedimentasyon ve C-reaktif protein değerleri normaldi. Biyokimyasal analizinde; 25(OH)D: 24,5 ng/ml, parathormon: 47,5 pg/ml (15-65), alkalin fosfataz: 157 U/L (5-270), kalsiyum: 8,9 mg/dl (8,4-9,2), inorganik fosfor: 4,1 mg/dl (2,7-4,5) idi.

Dual enerji x-ışını absorpsiyometre (DXA) yöntemi ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlendirilen hastanın femur boynu, total kalça ve lomber (L1-L4) vertebra T skorları, sırasıyla -4,7, -4,9 ve -3,3 idi. Mevcut kırık öyküsü ve KMY'nin çok düşük olması göz önünde bulundurularak, hastaya 20 mcg/gün dozunda teriparatid tedavisi planladı. Teriparatid tedavisi öncesi vitamin D suplementasyonu ile 25(OH)D seviyesi optimal düzeye getirildi. Endikasyon dışı ilaç başvuru onayı ile teriparatid tedavisine başlandı. Diyetle kalsiyum alımını arttırması ve 1000 IU/gün vitamin D suplementasyonu önerildi. Osteoporoz tedavisine ek olarak, mevcut dizabilitesine

yönelik rehabilitasyon programı da planlandı. Rehabilitasyon programında kalça artroplastisi rehabilitasyon protokolü ve denge-koordinasyona yönelik egzersiz programı uygulandı. Düşmelere yönelik koruyucu önlemlerle ilgili eğitim verildi. Altı aylık teriparatid tedavisi sonrasında hastanın yakınmalarında ve DXA değerlerinde belirgin düzelme saptandı. Teriparatid tedavisi 18 aya tamamlandığında, DXA değerlerindeki düzelmenin artarak devam ettiği görüldü (Tablo 1). Hastanın gerek medikal tedavisine, gerekse verilen rehabilitasyon programına uyumu çok iyi idi. Bu süre sonunda EDSS skoru 5,0 olan hastada tedavi süresince herhangi bir yan etki görülmedi. Teriparatid tedavisi kesildikten sonra, hastaya haftalık alendronat ve kolekalsiferol kombinasyonu (70 mg/2800 IU) tedavisi başlandı.

Tartışma

Bu olgu sunumunda uzun süredir MS tanısıyla takip edilen, basit bir düşme sonucu kalça kırığı geçiren, KMY ölçüm sonuçları ile birlikte ciddi osteoporoz olarak değerlendirilen bir hastanın 1,5 yıllık teriparatid kullanımına ait sonuçları sunulmuştur. Bu olgu dolayısıyla da kırık riskinin normal popülasyondan çok yüksek olduğu MS hastalarında erken dönemden itibaren koruyucu önlemlerin alınması gerektiğine dikkat çekilmiş, mevcut tedavi önerileri gözden geçirilmiştir.

MS hastalarında osteoporoz ve kırık prevalansı genel popülasyondan çok daha yüksektir (3,6). Kuzey Amerika Multipl Skleroz Araştırma Komitesi'nin (NARCOMS) çalışmasına göre hastaların %27,2'sinde düşük kemik kütlesi, %15,4'ünde ise osteoporoz tespit edilmiştir (10). Genç erkek MS hastalarında yapılan başka bir kohort çalışmada hastaların %80'inin kemik kütlesinde düşüklük, bunların %37,5'inde ise osteoporoz tespit edilmiştir (11). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise MS hastalarının %20,9'unda yaşa göre beklenenden düşük KMY (Z≤-2,0) olduğu bulunmuştur (12).

Postmenapozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkeklerde osteoporoz tanısında Dünya Sağlık Örgütü'nün santral DXA yöntemi ile değerlendirilen lomber omurga veya femur boyun KMY ölçümü tanısız T skoru kriteri uygulanmaktadır. Premenapozal kadınlar, 50 yaş altı erkekler ve çocuklarda ise Z skoru kullanılmaktadır. Z skoru -2,0 ve altında ise "yaşa göre beklenenden düşük KMY" tanımı kullanılmaktadır (13). İkincil osteoporoz nedenleri arasında sayılabilen MS genç popülasyonu etkilediğinden

Tablo 1. Teriparatid tedavisi süresince hastanın Dual enerji x-ışını absorpsiyometre değerleri (T ve Z skorları)

DXA Değerleri	Başlangıç	6. Ay	18. Ay
Femur boyun T	-4,7	-3,4	-2,9
Femur boyun Z	-3,5	-2,4	-1,9
Femur total T	-4,9	-3,9	-2,4
Femur total Z	-4,1	-3,5	-1,8
L1-L4 T	-3,3	-3,0	-2,2
L1-L4 Z	-3,0	-2,4	-1,6

DXA: Dual enerji x-ışını absorpsiyometre

premenapozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerin osteoporoz açısından değerlendirilmesinde tanıda Z skoruna bakılmasına ve osteoporoz yerine "düşük KMY" tanımının kullanılmasına dikkat edilmelidir. Bu olgu sunumunda sunulan hasta 58 yaşında olduğu için değerlendirmede T skoru kullanılmış, ancak Z skorları da beraberinde verilmiştir.

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında MS hastalarında KMY'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu bilinmektedir. Birçok çalışmada lomber vertebraya göre femurun daha fazla etkilendiği ve progresif MS'de hastalığın daha şiddetli olduğu görülmüştür (8,14). Hastalık süresi (>7 yıl), total glikokortikoid dozu (>15 gr) ve EDSS skoru (>3) MS hastalarında düşük KMY için risk faktörleridir (14). Gibson ve ark.'nın (6) çalışmasında ise akut epizodlarda verilen pulse glikokortikoidin ve vitamin D düzeyinin KMY'yi anlamlı olarak etkilemediği, EDSS ile değerlendirilen dizabilite düzeyi ile KMY arasında (femurda daha belirgin olmak üzere) kuvvetli ilişki olduğu, bu nedenle KMY'nin ve kırık riskinde artışın en önemli belirleyicisinin immobilité olduğu belirtilmiştir. Bizim olgumuzda hastalık süresi 12 yıl ve kırık öncesi EDSS skoru 5,5 idi. Femur boyun ve total T skoru değerleri lomber vertebra değerlerinden daha düşük idi. Son 2 yıldır glikokortikoid almadığını belirten hastanın maruz kaldığı total glikokortikoid dozu ise hasta dış merkezde takip edildiğinden hesaplanamadı. Glikokortikoid tedavisinin kesilmesini takiben kemik metabolizmasında meydana gelen değişikliklerle ilgili yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. Multipl sklerozlu hastalarda, glikokortikoid tedavisinin kemik formasyonu ve rezorpsiyonu üzerine etkisini araştırmak üzere Dovic ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada, glikokortikoid tedavisi ile başlangıçta hızlı bir kemik kaybı olduğu, daha geç dönemde ise kemik turnoverında artış görüldüğü belirtilmiştir. Bu turnover artışı artmış rezorpsiyon ile eşleşen artmış bir kemik yapımını düşündürmektedir. Kemik yapımındaki artış ise uzun süreli glikokortikoid kullanımının kesilmesi sonrası kemik kaybının geri dönüşümlü olduğu teorisi ile uyumludur. Sonuç olarak, yazarlar glikokortikoid rejiminin kesilmesini takiben yüksek turnoverlu bir onarım fazının meydana geldiği sonucuna varmışlardır (15). Bizim hastamızda glikokortikoid tedavisi aldığı ya da tedavinin kesildiği döneme ait herhangi bir KMY ölçümü bulunmadığından bu konuda yorum yapılamamaktadır.

Kampman ve ark.'nın (16) yaptığı sistematik olmayan bir derlemede, MS'nin diğer bazı kronik hastalıklarda olduğu gibi ikincil osteoporoz nedenlerinden biri olduğu ve hastaların kemik sağlığı açısından değerlendirilmesinin MS yönetiminin bir parçası olması gerektiği söylenmektedir. Bu nedenle tanıdan kısa bir süre sonra KMY ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (16).

MS ile ilişkili osteoporozun tedavisi konusunda bir rehber bulunmamaktadır. Etiyoloji multifaktöriyel olduğundan tedavi ile ilgili bir konsensus yoktur (3,6). Randomize çalışmalar olmamasına rağmen bifosfonatlarla antirezorptif tedavi ve vitamin D'nin optimal düzeye getirilmesi etkili tedavi yaklaşımları olarak belirtilmektedir (6).

Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede MS osteoporozunun risk faktörleri, patofizyolojisi ve terapotik yaklaşımları gözden

geçirilmiştir. Gupta ve ark.'nın (3) 2014 yılında yayınladığı bu derlemede MS hastalarında kemik sağlığının yönetiminde bir algoritma da yapılmıştır. Tüm MS hastalarının osteoporoz açısından yüksek riskli olduğu kabul edilerek vitamin D düzeylerinin kontrol edilmesi, eğer Vitamin D düzeylerinde eksiklik varsa optimize edilmesi önerilmektedir. Vitamin D için 2000-4000 IU/gün, kalsiyum için 600-1200 mg/gün önerilen günlük suplementasyon miktarlarıdır. MS'li postmenapozal kadın ve 40 yaş üzeri erkeklerin veya EDSS skoru ≥ 5 olan (yardımsız ambule olamayan) hastaların vitamin D düzeyleri ve kalsiyum alımlarının değerlendirilmesi, gerekiyorsa optimize edilmesi, daha sonra DXA yapılması ve kırık riskinin değerlendirilmesi önerilmektedir. EDSS skoru <5 olanlarda da vitamin D düzeylerinin ve kalsiyum alımlarının değerlendirilmesi, gerekiyorsa optimize edilmesi, eğer yakın zamanda geçirilmiş kırık, sık düşme, antikonvülzan veya glikokortikoid kullanımı veya kognitif disfonksiyon gibi risk faktörleri varsa aynı şekilde DXA yapılması ve kırık riskinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunlara göre tedavi verilmesi gerekiyorsa oral bifosfonatların ilk sırada tercih edilmesi, oral bifosfonatların tolere edilemediği durumlarda intravenöz bifosfonatlar, denosumab, teriparatid, stronsiyum ranelat ve SERM'lerin de kullanılabileceği belirtilmektedir (3). Ancak bu derlemede belirtilen ajanların MS'de kullanımı ile ilgili referans çalışmalar gösterilememiştir.

Sonuç olarak; MS hastalarında, osteoporoz ve kırık riski yüksek olduğundan osteoporozdan koruyucu önlemlerin alınması çok önemlidir. MS osteoporozunun etiyolojisi multifaktöriyeldir ve bu nedenle tedavi ile ilgili bir konsensus yoktur. Glikokortikoide bağlı osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar ve teriparatid kullanılmaktadır, ancak literatürde MS osteoporozunda bu ajanların kullanımı ve etkinliği ile ilgili bir yayın bulunmamaktadır. Bizim olgumuzda teriparatidin 18 ay kullanımı ile oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir. MS osteoporozunda etiyoloji multifaktöriyel olduğundan teriparatidin ve diğer ajanların bu hastalardaki etkinliği ile ilgili prospektif, randomize, kontrollü çalışmaların yapılması gerekir.

Yazarlık Katkıları

Hasta Onayı: Alınmıştır, Konsept: Sibel Başaran, İlke Coşkun Benlidayı, Rengin Güzel, Tunay Sarpel, Dizayn: Sibel Başaran, İlke Coşkun Benlidayı, Rengin Güzel, Tunay Sarpel, Veri Toplama veya İşleme: Sibel Başaran, İlke Coşkun Benlidayı, Analiz veya Yorumlama: Sibel Başaran, İlke Coşkun Benlidayı, Rengin Güzel, Tunay Sarpel, Literatür Arama: Sibel Başaran, İlke Coşkun Benlidayı, Yazarlar: Sibel Başaran, İlke Coşkun Benlidayı, Rengin Güzel, Tunay Sarpel, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir, Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1031-43.
2. Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. Bone health and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1522-8.

3. Gupta S, Ahsan I, Mahfooz N, Abdelhamid N, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B. Osteoporosis and multiple sclerosis: risk factors, pathophysiology, and therapeutic interventions. *CNS Drugs* 2014;28:731-42.
4. Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM, Cooper C, Leufkens HG, Vestergaard P, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:922-8.
5. Dionyssiotis Y. Bone loss and fractures in multiple sclerosis: focus on epidemiologic and physiopathological features. *Int J Gen Med* 2011;4:505-9.
6. Gibson JC, Summers GD. Bone health in multiple sclerosis. *Osteoporos Int* 2011;22:2935-49.
7. Josyula S, Mehta BK, Karmon Y, Teter B, Batista S, Ostroff J, et al. The nervous system's potential role in multiple sclerosis associated bone loss. *J Neurol Sci* 2012;319:8-14.
8. Bhattacharya RK, Vaishnav N, Dubinsky RM. Is there an increased risk of hip fracture in multiple sclerosis? Analysis of the nationwide inpatient sample. *J Multidiscip Healthc* 2014;7:119-22.
9. Ye S, Wu R, Wu J. Multiple sclerosis and fracture. *Int J Neurosci* 2013;123:609-16.
10. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1394-8.
11. Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, Green L, Feichter J, Patrick K, et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:170-5.
12. Coskun Benlidayi I, Başaran S, Evlice A, Erdem M, Demirkıran M. Prevalance and risk factors of low bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Acta Clin Belg* 2015;70:188-92.
13. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
14. Huang Z, Qi Y, Du S, Chen G, Yan W. BMI levels with MS Bone mineral density levels in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Int J Neurosci* 2015;125:904-12.
15. Dovic A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4923-8.
16. Kampman MT, Eriksen EF, Holmoy T. Multiple sclerosis, a cause of secondary osteoporosis? What is the evidence and what are the clinical implications? *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;191:44-9.