



Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Denosumabın Etkinliği: Bir Yıllık Takip, Tek Merkezli Çalışma

Effectiveness of Denosumab in Postmenopausal Osteoporosis Treatment: A 1-yr Follow-up Single-center Study

© Nihal Tezel, © Damla Cankurtaran, © Öznur Ecerkale, © Ece Ünlü Akyüz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Denosumab, nükleer faktör kappa-beta ligandının reseptör aktivatörüne karşı geliştirilmiş humanize bir monoklonal antikordur. Çalışmanın amacı, yeni nesil bir ilaç olan denosumabın postmenopozal osteoporoz (OP) tedavisinde etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Temmuz ve Eylül 2020 arasında toplam 15 postmenopozal OP hasta dosyası dahil edildi. Denosumabın kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri üzerindeki etkisi tedavi öncesi ve 12. ay kontrolünde total lomber omurga, total kalça ve femur boynu T-skorumları ve g/cm² değerleri üzerinden değerlendirildi.

Bulgular: Bir yıllık tedaviden sonra, toplam lomber omurga, femur boynu ve toplam kalça T-skorumları önemli ölçüde azaldığı ve toplam lomber omurga ve toplam kalça KMY'lerinin anlamlı olarak arttığı görüldü (p=0,006, p=0,041, p=0,016, p=0,002, p=0,001, sırasıyla). Bir yıllık tedaviden sonra femur boynundaki KMY'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmadı (p=0,053). Bir yılın sonunda toplam lomber omurga kemik yoğunluğunda %17, kalça toplam kemik yoğunluğunda %26 ve femur boynu kemik yoğunluğunda %12 artış tespit edildi.

Sonuç: OP, dünyada yaygın görülen bir kas iskelet sistemi problemi olup, daha fazla hastanın katılımının sağlandığı, uzun takip süreli, randomize karşılaştırmalı çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Denosumab, kemik mineral yoğunluğu, postmenopozal osteoporoz

Abstract

Objective: Denosumab is a humanized monoclonal antibody that targets the receptor activator of nuclear factor kappa-beta ligand. This study aimed to evaluate the effectiveness of denosumab, a new-generation drug, in treating postmenopausal osteoporosis (OP).

Materials and Methods: The study included 15 postmenopausal OP patient files between July and September 2020. The effect of denosumab on bone mineral density (BMD) was evaluated using T-scores and gr/cm² at the lumbar spine total, total hip, and femoral neck before the treatment and at the 12th month control.

Results: After 1 year of treatment, total lumbar spine, femoral neck, and total hip T-scores significantly decreased, whereas total lumbar spine and total hip BMDs significantly increased (p=0.006, p=0.041, p=0.016, p=0.002, p=0.001, respectively). There was no statistically significant improvement in BMD in the femoral neck after 1 year of treatment (p=0.053). At the end of 1 year, total lumbar spine bone density increased by 17%, total hip bone density increased by 26%, and femoral neck bone density increased by 12%.

Conclusion: Since OP is a global public health issue, long-term, randomized comparative studies with more patients are required.

Keywords: Denosumab, bone mineral density, postmenopausal osteoporosis

Giriş

Osteoporoz (OP), kemik yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması sonucu kemik mikromimarisinin bozulması ve bunun sonucunda kırılabilirliğinde artış ile karakterize ilerleyici sistemik iskelet hastalığıdır (1). Çoğunlukla postmenopozal dönemde östrojen eksikliği sebebiyle görülmektedir. Tüm dünyada yaşanan nüfusun artması ve beraberinde OP'ye bağlı gelişebilecek kırık riskleri nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline almıştır (2). Denosumab OP tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış ilk monoklonal antikordur. Nükleer faktör- kapa-beta ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüne bağlanır ve bunu inhibe ederek anti-rezorbti etki gösterir.

Öncü hücrelerin osteoklasta farklılaşmasını önleyerek ve osteoklastların yaşam sürelerini kısaltarak kırık riskini azaltır (3). Türkiye'de denosumab, osteoporotik kırık öyküsü olan, diğer OP ilaçlarını tolere edemeyen veya ilaçlara yeterli yanıt alınamayan hastalarda kullanılan ilk biyolojik ajandır (4). 2010 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır (5). Yapılan çalışmalarda kemik mineral yoğunluğunu (KMY) artırdığı, kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (6). Türkiye'de postmenopozal OP tedavisi için yakın zamanda FDA onayı alıp kullanıma giren bu ilacının etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (6-9). Türkiye'den yapılan çalışmalar az sayıda olup bu çalışmalar da dev hücreli kemik tümörü tedavisi kullanımı ile ilgilidir (10,11). Çalışmamızın amacı postmenopozal OP tedavisinde yeni nesil bir ilaç olan denosumabın etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Temmuz-Eylül 2020 tarihleri arasında hastanemiz OP polikliniğinde takipli postmenopozal OP tanılı 6 ayda bir 60 mg subkütan denosumab tedavisi yeni başlanan 49 hastanın retrospektif olarak dosyaları incelenmiştir. Tüm verilerine ulaşılan 15 postmenopozal OP tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (karar no: 92/12, karar tarihi: 20.07.2020). Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, postmenopozal OP tanısıyla 6 ayda bir subkütan denosumab tedavisi alıyor ya da almış olması, hastanın başlangıç ve 1. yıl kontrol kemik dansitometri değerlerinin varlığıdır. Dışlama kriterleri; eksik veri varlığı ve kemik dansitometrelerinin hastanemiz dışı bir merkezde çekilmiş olmasıdır.

Hastaların yaşı (yıl), boyu (cm), kilosu (kg), meslekleri, eğitim düzeyleri, gebelik sayısı, menarş ve menopoz yaşı, giyim tarzı, günlük kalsiyum tüketimi, çay, kahve ve sigara kullanımı, kırık öyküsü, annede kırık öyküsü, enflamatuvar romatizmal hastalıklar, böbrek yetmezliği gibi durumların varlığı ve OP'ye neden olabilecek glukokortikoid, aromatoz inhibitörleri, proton pompa inhibitörleri gibi ilaç kullanımı hastaların dosyalarından kaydedilmiştir.

Vücut kitle indeksi (VKİ) [kilo/(boy)²] kg/m² cinsinden hesaplandı. VKİ 18,5 altında ise zayıf, 18,5-24,9 arasında ise normal, 25-

29,9 arasında ise kilolu ve 30'un üzerinde ise obez olarak kaydedildi. Eğitim düzeyleri okuma yazma durumları ve eğitim süreleri üzerinden beş gruba ayrıldı. Fiziksel aktivite düzeyinin değerlendirilmesinde haftanın en az 3 günü en az 30 dakika düzenli egzersiz yapanlar yeterli fiziksel aktivite grubuna dahil edildiler (12).

İlaç etkinliği KMY T-skoru ve gr/cm² üzerinden değerlendirildi. Bu yöntemler içerisinde en sık kullanılan dual enerji X-ışını absorpsiyometridir (DEXA) ve altın standart olarak kabul edilmektedir (5). Hastanemizde Hologic Marka DEXA cihazı kullanılmaktadır. Çalışma prensibi ışınların kemik tarafından absorbe edilmeyen ışın miktarının ölçülmesi prensibine dayanır (13). Çalışmamızda tedavi başlamadan önce ve tedavinin 12. ay kontrolünde T-skorum ve gr/cm² değerleri değerlendirmeye alındı.

Grip benzeri semptomlar, çene osteonekrozu, atipik fraktür, hipokalsemi ve egzema gibi denosumab tedavisinde görülebilecek yan etkiler hastaların dosyalarından not edildi (6).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum, normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, ordinal değişkenler frekans tabloları kullanılarak verildi. Kemik mineral dansitometri sonuçlarının 1. yılda tedavi öncesine göre değişimi Wilcoxon rank testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Toplamda 49 hastadan tedavi öncesi ve 1. yılındaki tüm KMY verilerine ulaşılan 15 postmenopozal OP tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Otuz dört hastada eksik veri olduğu için değerlendirme dışı bırakıldı. On hasta (%66,7) 65 yaş altında, 2 hasta (%13,3) 65-75 yaş arası ve 3 hasta (%20) 75 yaş üzerindeydi. VKİ ortalaması 24'tü. İki hastada (%13,3) hipertansiyon, 1 hastada (%6,7) multipl skleroz, 2 (%13,3) hastada meme kanseri öyküsü vardı. İki hastanın (%13,3) tiroid operasyon, 2 hastanın (%13,3) mastektomi + histeroktomi, 1 hastanın (%6,7) histeroktomi + tiroid operasyonu ve 1 hastanın (%6,7) kalça protezi operasyonu öyküsü mevcuttu. Bir hasta (%6,7) levotiron, 2 hasta (%13,3) proton pompa inhibitörü, 1 hasta (%6,7) tamoksifen kullanmaktaydı. Tüm hastalar kalsiyum ve D vitamini takviyesi almaktaydı. Altı hastada (%40) kırık öyküsü mevcuttu. Bu hastaların kırık bölgeleri ayak bileği, femur, humerus, kalça, lomber omurga ve ayak parmaklarıydı. Denosumab tedavisi öncesinde 8 hasta (%53,3) oral bifosfonat, 2 hasta (13,3) intravenöz bifosfonat, 4 hasta (%26,7) oral ve intravenöz bifosfonat ve 1 hasta (%6,7) oral bifosfonat, intravenöz bifosfonat, stronsiyum ranelat, teriparatid tedavisi almıştı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. On iki hasta (%80) doğal yolla menopoza girerken; 3 hasta (%20) cerrahi sonrasında menopoza girmişti. Altı hasta (%30) fiziksel olarak aktif kabul edildi. Dört hastanın (%26,7) kifoza

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

n=15	Ortalama ± standart sapma n (%)	
Yaş (yıl)	64,13±10,43	
VKİ (kg/m ²)	23,94±4,33	
VKİ	Zayıf	1 (6,7)
	Normal	8 (53,3)
	Kilolu	4 (24,7)
	Obez	2 (13,3)
Yaş	65 yaş altı	10 (66,7)
	65-75 yaş arası	2 (13,3)
	75 yaş üzeri	3 (20)
Meslek	Ev hanımı	10 (66,7)
	Emekli	4 (26,7)
	Çalışan	1 (6,7)
Öğrenim durumu	Okuryazar değil	3 (20)
	Okuryazar	3 (20)
	8 yıl	5 (33,3)
	12 yıl	5 (33,3)
	12 yıl üstü	1 (6,7)
Ek hastalık	Yok	10 (66,7)
	HT	2 (13,3)
	MS	1 (6,7)
	Meme Ca	2 (13,3)
Geçirilmiş operasyon	Yok	9 (60)
	Tiroid op+ TAHBSO	2 (13,3)
	Mastektomi	2 (13,3)
	Tiroid op+ TAHBSO	1 (6,7)
	Kalça protezi	1 (6,7)
Kullandığı ilaçlar	Yok	11 (73,3)
	Levotiron	1 (6,7)
	PPI	2 (13,3)
	Tamoksifen	1 (6,7)
Kırık öyküsü	Yok/var	9 (60)/6 (40)
Kırık yeri n=6	Ayak bileği	1 (6,7)
	Femur	1 (6,7)
	Humerus	1 (6,7)
	Kalça	1 (6,7)
	Kalça +L4 vertebra	1 (6,7)
	Parmak	1 (6,7)
Annede kırık öyküsü	Yok	11(73,3)
	Var	4 (26,7)
Önceden aldıkları OP tedavileri	Oral BF	8 (53,3)
	IV BF	2 (13,3)
	Oral+IV BF	4 (26,7)
	Oral+IV BF+teriparatit+stronsiyum	1 (6,7)

OP: Osteoporoz, HT: Hipertansiyon, MS: Multipl skleroz, PPI: Proton pompa inhibitörü, BF: Bifosfonat, IV: İntravenöz, TAHBSO: Total abdominal hysterektomi+ bilateral salpingooferektomi, op: Operasyon, Ca: Kalsiyum, VKİ: Vücut kitle indeksi

vardı. Hastaların OP risk faktörleri ve laboratuvar değerleri Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 4'te hastaların denosumab tedavisi öncesinde ve tedavinin 1. yılındaki KMY değerlerinin sonuçlarındaki değişim gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre 1. yılın sonunda hastaların lomber, femur boyun ve femur total T-skorlarında; lomber ve femur total KMY'lerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tespit edildi (p=0,006, p=0,041, p=0,016, p=0,002, p=0,001, sırasıyla). Femur boyun KMY'de bir yıllık tedavi sonrasında değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,053).

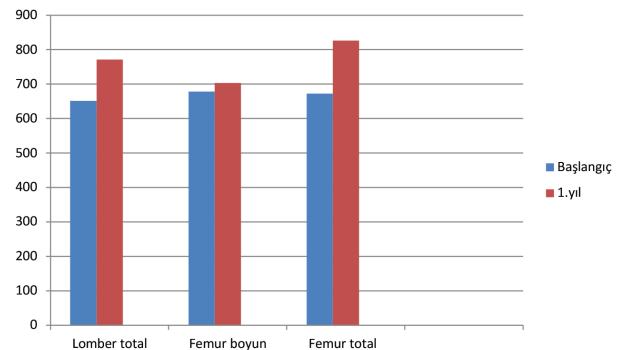
Bir yıllık sürede lomber kemik yoğunluğunda %17, femur total kemik yoğunluğunda %26 ve femur boyun kemik yoğunluğunda %12'lik bir artış saptandı (Şekil 1).

Denosumabın bir yıllık tedavisi ile kırığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında lomber T-skoru, femur boynu T-skoru, femur total T-skoru, lomber, femur boynu ve femur total KMY'lerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (p=0,596, p=0,288, p=0,556, p=0,124, p=0,443, p=0,345, sırasıyla).

Hastalar yan etki nedeniyle hastaneye gitmek durumunda kaldıysa ya da hastaneye yatırıldıysa ciddi yan etki olarak değerlendirildi. Tedavi sırasında sadece bir hastamızda uygulama sonrası grip benzeri bulgular görüldü. Hiçbir hastamızda çene osteonekrozu, yeni kırık, hipokalsemi, egzema gibi yan etki görülmedi.

Tartışma

Dünya genelinde sağlık harcamalarının önemli bir bölümünü osteoporotik kırıklar oluşturmaktadır. OP çoğunlukla kadınlarda görülür. Bu kırıklar ciddi dizabiliteye neden olabilir, hatta bazen ölüm ile sonuçlanabilir (14). Kalça kırığı sonrası hastaların yaklaşık yarısında devamlı bakım ihtiyacı gelişirken, çok yüksek oranlarda da hastalar kırık öncesi fonksiyonel durumlarına dönememektedir (15). OP sonrası kırık ve takibinde gelişen dizabilite beraberce yaşam kalitesinde ciddi bozukluklara yol açmaktadır (16). Kırık oluşumunu önleme OP tedavisindeki asıl hedefdir. Yaşam süresinin giderek uzaması da göz önüne alındığında OP ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. OP'nin farmakolojik tedavisinde kemik yıkımını azaltan ve kemik yapımını artıran ilaçlar kullanılır. Çalışmamızda



Şekil 1. Lomber total, femur boyun ve femur total kemik mineral yoğunluğunun (gr/cm²) 1 yıllık tedavi ile değişimi

Tablo 2. Hastaların osteoporoz risk faktörleri		
n=15	Ortanca (min-maks) n (%)	
Menarş yaşı	13.,00 (12-19)	
Menopoz yaşı	47 (37-50)	
Menopoz nedeni	Doğal	12 (80)
	Cerrahi	3 (20)
Parite	3 (0-5)	
Günlük çay tüketimi (fincan)	2 (0-10)	
Günlük kahve tüketimi (fincan)	0 (0-2)	
Günlük süt/yoğurt/peynir tüketimi	Asla	5 (33,3)
	Ara sıra	7 (46,6)
	Her gün	3 (20)
Giyim tarzı	Geleneksel	12 (80)
	Modern	3 (20)
Sigara	Yok	12 (80)
	Var	3 (20)
Fiziksel aktivite durumu	Sedanter	9 (60)
	Aktif	6 (40)
Postur	Normal	11 (73,3)
	Kifotik	4 (26,7)
Sırt ağrısı VAS	40 (0-60)	
Boydak kısıalma (cm)	2 (0-10)	

VAS: Vizüel analog skala, min: Minimum, maks: Maksimum

Tablo 3. Hastaların laboratuvar sonuçları	
n=15	Ortanca (min-maks)
Ca	9,36 (9,16-9,82)
25-(OH)D ₃	25,8 (20-49,6)
ALP	57,50 (50-61)
P	3,54 (2,93-3,83)
PTH	46,5 (28,5-91)

Ca: Kalsiyum, 25-(OH)D₃: 25-hidroksivitamin D₃, ALP: Alkalen fosfataz, P: Fosfor, PTH: Paratiroid hormonu, min: Minimum, maks: Maksimum

Tablo 4. Kemik dansitometrisi sonuçlarının tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması			
n=15	Tedavi öncesi medyan (min/maks)	Tedavi sonrası medyan (min/maks)	p
Lomber T-skoru	-3,6 (-4,4/-1,7)	-1,4 (-3,3/-0,2)	0,006
Femur boyun T-skoru	-2,1 (-4,5/-0,4)	-2,2 (-3,9/-1,2)	0,041
Femur total T-skoru	-2,4 (-5,2/-1,1)	-1,8 (-3,0/-0,2)	0,016
Lomber total gr/cm ²	651,0 (547,0 /852,0)	771,0 (661/926)	0,002
Femur boyun gr/cm ²	678,0 (341,0/867,0)	703,0 (592/929)	0,053
Femur total gr/cm ²	672,0 (494,0/860,0)	826,0 (628/1,041)	0,001

Min: Minimum, maks: Maksimum, p*: Wilcoxon rank testi kullanılmıştır, istatistiksel olarak anlamlı değerler koyu olarak gösterilmiştir

osteoklast formasyonu için önemli bir medyatör olan RANKL inhibitörü olan denosumabın etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda denosumab kullanan hastalarda bir yıllık tedavinin sonunda lomber, femur boyun ve femur total T-skorlarında azalma; lomber, femur total ve femur boyun KMY'lerinde %17, %26 ve %12'lik artış bulunmuştur. On yıllık Freedom çalışmasında bu oranlar lomber bölgede %21,7, total kalçada %9,2, femur boyunda %9 olarak saptanmıştır (17).

Üç yıllık, plasebo kontrollü, OP çalışmasında, denosumab tedavisinin kemik yıkım belirteçlerini azalttığı, KMY değerlerini artırdığı, kalça, omurga ve omurga dışı kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (6). Bu tedavinin devamı olarak başlatılan ilacın etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği 10 yıllık plasebo kontrollü faz 3 çalışmada ilacın düşük yan etki oranı ve plato çizmeden kemik yoğunluğunun artışına dikkat çekilmiştir (17). Bifosfonatların 3-4 yıllık kullanım sonrası KMY değerlerinde plato çizdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (18-20). Bizim çalışmamızdaki faydalanma oranların genel olarak yüksek olmasının hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

OP'ye bağlı kırıklar kemik yapımında azalma ve yıkımındaki artış sonrası kemik mikromimarisinin bozulması sonrası oluşmaktadır (21). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda OP ile ilişkili en sık görülen kırıklar kalça, vertebra ve distal radiusta meydana gelmektedir (13). Bizim çalışmamızda bir hastamızda omurgada diğerlerinde omurga dışı toplamda altı hastamızda denosumab kullanımı öncesi kırık öyküsü mevcuttu. Denosumab tedavi sırasında hiçbir hastamızda yeni bir kırık oluşmadı.

OP tedavisinde oral bifosfonatlar sıklıkla kullanılan tedavileridir. Fakat ilaçların doz rejimleri, ilaca bağlı yan etkiler uyumu azaltabilmektedir (22). İlaça uyumun azlığı da ilacın etkinliğinde azalmaya sebep olmaktadır. Uzun aralıklarla ilaç kullanımının ilaç uyumunu artırdığı bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda hastaların denosumab tedavi öncesinde en az bir osteoporotik ilaç kullanım öyküsü vardı. Denosumab tedavisi alan hastalarımızın ilaç uyumu yüksekti.

Hastalarımızın çoğunluğunda daha önce kullanılan ilaçlara yeterli yanıt alınamaması mevcuttu. Literatürlerde belirtildiği üzere denosumab tedavisi özellikle kırık riski yüksek olan, diğer OP ilaçlarından fayda görmeyen ya da tolere edemeyen ve

böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilmektedir (1). Denosumab genel olarak iyi tolere edilen bir ilaç olarak yayınlarda bildirilmektedir (24,25). Altı ayda bir subkütan yolla uygulamayı gerektirir. Hastalar mutlaka yeterli kalsiyum ve D vitamini takviyesi almalıdırlar. Yarı ömrü ortalama 26 gün olan denosumab retiküloendotelial sistemden elimine edilmektedir (26). Böbrek fonksiyon bozukluğunda tercih edilen bir ilaçtır. Özellikle ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu ya da diyaliz hastaları hipokalsemi açısından yakın takip edilmelidir (27). Bizim hastalarımızın hiçbirinde böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmamaktaydı, takiplerinde herhangi bir kalsiyum düşüklüğü görülmedi.

Saag ve ark.'nın (28) yaptığı bir çalışmada risedronat ve denosumab karşılaştırılmış, steroide bağlı OP hastalarında denosumabın 12. ayda lomber bölgede risedronata karşı herhangi bir üstünlüğü görülmemiş, yan etki yönünden benzer sonuçlar görülmüştür. Denosumabı güvenli ve etkin bir tedavi yöntemi olarak bildirmişlerdir. Çalışmanın 24 aylık sonuçları incelendiğinde denosumab tedavisinin risedronata üstünlüğü gösterilmiş. Yan etki yönünden benzer sonuçlar görülmüş. Streoide bağlı OP'de uzun süreli tedavi gerekliliğinde denosumab bir tedavi seçeneği olarak belirtilmiştir (23).

2020 yılında Ulusal Osteoporoz Kılavuz Grubu yüksek kırık riski olanlara, oral ilaçları tolere edemeyenlere veya kontrendikasyon olması durumunda intravenöz zoledronik asit ya da subkütan denosumab tedavisini önermiştir (4).

Bifosfonat tedavilerinin 3-4 yıl sonra tedavi yanıtında plato çizebilmesi, kırık önlemede etkili bir ajan olan teriparatid tedavisinin günlük kullanım zorluğu ve iki yıldan sonra kullanılamaması uzun süreli tedavi ihtiyacı olan kırık riski yüksek hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda denosumab tedavisi iyi bir seçenek gibi görünse de hasta sayımızın az olması, veri eksikliği nedeniyle değerlendirme dışı bırakılan hasta sayısının fazla olması, izlem süresinin kısa olması, plasebo ya da farklı bir OP'ye yönelik bir ilaç ile karşılaştırma yapılmaması ve kemik yapım yıkım belirteçleri ile ilgili verimizin olmayışı çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Denosumabın kırık riskini azaltmadaki etkinliği, tolere edilebilirliği, güvenliği ve tedavinin kesilmesine verilen yanıtlar hakkında uzun süreli, daha fazla hastayı içeren, randomize karşılaştırmalı çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (karar no: 92/12, karar tarihi: 20.07.2020). Çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.T., Dizayn: N.T., E.Ü.A., Veri Toplama veya İşleme: N.T., Ö.E., D.C., E.Ü.A., Analiz veya Yorumlama: D.C., Literatür Arama: N.T., E.Ü.A., D.C., Yazan: N.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging* 2018;35:163-73.
2. Tsai JN, Lee H, David NL, Eastell R, Leder BZ. Combination denosumab and high dose teriparatide for postmenopausal osteoporosis (DATA-HD): a randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:767-75.
3. Kulaksızoğlu M. Osteoporoz Tedavisinde Denosumab. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2017;10:95-100.
4. Kirazlı Y, Atamaz Çalış F, El Ö, Gökçe Kutsal Y, Peker Ö, Sindel D, et al. Updated approach for the management of osteoporosis in Turkey: a consensus report. *Arch Osteoporos* 2020;15:137.
5. Sindel D. Günümüzde ve Gelecekte Osteoporoz Tedavisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2013;59:330-7.
6. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
7. Nakatsukasa K, Koyama H, Ouchi Y, Sakaguchi K, Fujita Y, Matsuda T, et al. Predictive factors for the efficacy of denosumab in postmenopausal Japanese women with non-metastatic breast cancer receiving adjuvant aromatase inhibitors: a combined analysis of two prospective clinical trials. *J Bone Miner Metab* 2019;37:864-70.
8. Miller PD, Pannacciulli N, Malouf-Sierra J, Singer A, Czerwiński E, Bone HG, et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2020;31:181-91.
9. Tsvetov G, Amitai O, Shochat T, Shimon I, Akirov A, Diker-Cohen T. Denosumab-induced hypocalcemia in patients with osteoporosis: can you know who will get low? *Osteoporos Int* 2020;31:655-65.
10. Deveci MA, Paydaş S, Gönülüşen G, Özkan C, Biçer ÖS, Tekin M. Clinical and pathological results of denosumab treatment for giant cell tumors of bone: Prospective study of 14 cases. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2017;51:1-6.
11. Ulas A, Bulent Akinci M, Silay K, Sendur MA, Sener Dede D, Yalcin B. Denosumab: Excellent response of metastatic giant cell tumor of the bone. *J BUON* 2015;20:666-7.
12. Umay E, Tamkan U, Gündoğdu İ, Umay S, Çakıcı A. Osteoporoz Risk Faktörlerinin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi *Türk Osteoporoz Dergisi* 2011;17:44-50.
13. Sindel D, Gula G. Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Turk J Osteoporos* 2015;21:23-9.
14. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1147-55.
15. Taşçıoğlu F, Aydemir A, Öner C. İdiopatik Osteoporozu Olan Erkek Hastalarda Alendronat ve Kalsitonin Tedavilerinin Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. *Turk J Osteoporos* 2003;9.
16. Taşçıoğlu F, Öner C, Armagan O, Dalkiran I, Sirmagül E. Postmenopozal Osteoporoz Kadınlarında Alendronat ve Kalsitonin Tedavilerinin Kemik Mineral Yoğunluğu ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri. *Turk J Osteoporos* 2002;8.
17. Bone HG, Wagman RB, Brandt ML, Brown J, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the

- phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513-23.
18. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, 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.
 19. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int* 2012;23:1769-78.
 20. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:243-54.
 21. Koyuncu H, Erden MG, Esen S. Postmenopozal Osteoporozda Strontium Ranelat'ın Kısa Dönemde Ağrı ve Kemik mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisi. *Turk J Osteoporos* 2012;18.
 22. Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, et al. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1174-84.
 23. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3163-70.
 24. Yee AJ, Raju NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging* 2012;7:331-8.
 25. Ueda T, Morioka H, Nishida Y, Kakunaga S, Tsuchiya H, Matsumoto Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26:2149-54.
 26. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012;66:1139-46.
 27. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - 2016-EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract* 2016;22:1111-8.
 28. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:445-54.