65 Yaş Üstü Osteoporoz Hastalarında Denosumab ve Zoledronik Asit'in Yan Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison Side Effects of Denosumab and Zoledronic Acid in Osteoporosis Patients Over 65 Years Old

Rabia Bağ Soytaş, Suna Avcı, Hakan Yavuzer, Serdar Özkök, Alper Döventaş, Deniz Suna Erdinçler

[1] İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Geriatri BD

Öz

Amaç: Osteoporoz tedavisi alan hastalarda, zoledronik asit ve denosumab kullanım oranları ile bu iki ilacın yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları taranarak, osteoporoz tanısıyla zoledronik asit ve denosumab almış olanlar belirlendi. Klinik ve demografik verileri, tedavi başlangıcı, 6. ay ve 1. yıl laboratuvar değerleri ile ilaç yan etkileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 171 hasta dâhil edildi. Denosumab alanlar daha yaşlı, üre ve kreatinin değerleri daha yüksek, kreatinin klirensleriyse daha düşüktü (Sırasıyla, p: <0.001, p: <0.001, p: <0.001, p: <0.001). Yan etki açısından değerlendirildiğinde hipokalsemi, denosumab verilenlerin 1'inde (%1,29) görülürken; zoledronik asit kullananlarda rastlanmadı. Denosumab alanların 4'ünde (% 5,19), zoledronik asit alanların ise 2'sinde (% 2,12) 1 aylık takipte akut böbrek yetmezliği gelişti. Zoledronik asit alanların 2'sinde (% 2,12) grip benzeri semptomlar görülürken; denosumab alanlarda gözlenmedi. Ayrıca zoledronik asit alanların 1'inde (% 1,06) tedavi sonrası çene osteonekrozu olmaksızın, 6 dişinde kendiliğinden dökülme; denosumab alanların 1'inde (% 1,29) ise iskium pubiste bilateral spontan kırık tespit edildi.

Sonuç: İki ajan karşılaştırıldığında, yan etki açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı; gelişen yan etkilerin ise literatürde belirtilenden daha az olduğu; kullanılacak ajanın seçiminde komorbidite yanı sıra, çoklu ilaç kullanımı ve nadir yan etkilerin akılda tutulması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Geriatri, Zoledronik asit, Denosumab, Yan etki

Abstract

Objective: We aimed to compare the rates of denosumab and zoledronic acid in patients receiving osteoporosis treatment and the side effects of these drugs.

Material and Method: In our study, the files of the applicants were searched between January 2016-December 2017; those with denosumab and zoledronic acid. Clinical and demographic data, laboratory values of beginning of treatment, 6 months and 1 year and side effects were recorded.

Results: 171 patients were included. Denosumab group was older, their urea and creatinine levels were higher and GFRs were lower (respectively, p: <0.001, p: <0.001, p: <0.001, p: <0.001). Hypocalcemia was observed only in denosumab group (1 (1.23%) patient). Acut renal failure occured in 4 (% 5,19) patients with denosumab and 2 (%2,12) patients with the other group during 1 month follow up. Flu-like symptomps were observed only in zoledronic asit group (2 (%2,12) patients). Bilateral spontaneous fracture of the ischium pubis was observed in 1 (1.29%) of the former, spontaneous 6 teeth loss in 1 (1.06%) of the latter group.

Conclusion: There were no significant differences between two groups in terms of side effects. Side effects were lower than those reported in the literature; in addition to comorbidity, multiple drug use and rare side effects should be kept in mind.

Keywords: Geriatric, Zoledronic acid, Denosumab, Side effect

Yazışma Adresi: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Geriatri BD., Fatih / İstanbul 34098
E-Mail: drrabiabag@gmail.com
Alınma Tarihi: 21.10.2019 / **Kabul Tarihi:** 22.08.2020 / **Yayımlanma Tarihi:** 15.06.2021

Giriş

Osteoporoz (OP), düşük kemik mineral yoğunluğu ve kemik dokunun mikro mimarisinde bozulma ile karakterize, kemik frajilitesi ve kırık riskinde artışa neden olan, sistemik bir kemik hastalığı olarak tanımlanır (1). Dünya nüfusu giderek yaşlanmaktadır. Tüm 65 yaş üstü bireylerde OP görülme sıklığı, buna bağlı kalça, omurga, el bileği ve diğer kemiklere ait kırıklar artmaktadır (2,3). Osteoporozun tedavisinde primer amaç, kırıkların önlenmesidir. Osteoporoz tanısında kapsamlı öykü, fizik muayeneyi takiben kemik mineral dansitesi ile değerlendirilme yapılmalıdır. Osteoporozlu hastada tedaviyi yönlendirme açısından kırık riski değerlendirmesi önemlidir (4,5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen 10 yıllık fraktür riskini belirlemek için "The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)" kullanılabilir (4-8). Laboratuvar yanı sıra, görüntüleme yöntemleri ile kemiğin metabolik aktivitesi ve kırılganlığa dair bulgular ile riskler değerlendirilmelidir. Dual-enerji X-ray absorbsiyometrisideki (DEXA) kalça ve lomber bölge ölçümleri ile tanı konulur. DEXA aynı zamanda fraktür riskini tahmin etmede ve hastanın takibinde de kullanılır. Kemik Mineral Dansitesi (KMD), aynı cinsiyetteki hem genç erişkin referans topluma göre (T skoru), hem de kendi cins ve yaşına göre referans topluma göre Z skoru şeklinde verir (Tablo 1) (9). Osteoporoz tanısı konulduktan sonra, sekonder osteoporoz nedenleri dışlanmalıdır.

Tablo 1. Kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı

Sınıflandırma	T Skoru
Normal	T Skoru -1,0 ve üzerinde
Düşük Kemik yoğunluğu (Osteopeni)	T Skoru -1,0 ile -2,5 arasında
Osteoporoz	T Skoru -2,5 ve altında
Ciddi Osteoporoz (Yerleşmiş)	T Skoru -2,5 ve altında ve bir veya daha fazla fraktür

Osteoporotik kırıkların önlenmesinde ve tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlerin kullanılması önemlidir (1). Farmakolojik olarak antirezorptif ve anabolik ajanlar olmak üzere geniş bir aralıkta ilaç grubu bulunmaktadır. Osteoporoz tedavisine güncel yaklaşımda; kırık riskini azaltmak için ilk seçenek antirezorptif ilaçlardır. Anabolik ajanlar genellikle şiddetli osteoporozu olan hastalarda önerilir. Bifosfonatlar, vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskini azaltmak için etkinliği kanıtlanmış ilk basamak ilaçlardır (10). Bu gruptan zoledronik asit, vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskini azalttığı için ve yılda bir kez intravenöz uygulanarak kullanım kolaylığı sağladığı için, geriatrik hastalarda sık tercih edilmektedir. Denosumab, osteoklast öncü hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder. Hem GFR<30 ml/dk olan hastalara uygulanabimesi, hem de 6 ayda 1 subkutan enjeksiyon şeklinde verilebilmesi nedeniyle sık kullanılan osteoporoz ilaçlarındandır. Osteoporotik kırık riski yüksek ve daha önce diğer tedavilere yanıt vermemiş olan postmenopozal kadın ve erkeklerde kullanımı onaylanmıştır (11-14).

Klinik pratikte sık kullanılan bu iki ilacın literatürde bildirilen çeşitli yan etkileri mevcuttur (13-16). Biz de polikliniğimizden takipli, osteoporoz tedavisi alan hastalarda, zoledronik asit ve denosumab kullanım oranları ile bu iki ilacın yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod

Retrospektif olan bu araştırmanın evrenini, Ocak 2016 - Şubat 2018 tarihleri arasında geriatri polikliniğine başvuran ve takibi bu klinik tarafından yapılan, araştırmaya katılmayı kabul eden, 65 yaş ve üstü, zoledronik asit ve donosumab tedavisi almış hastalar oluşturmaktadır. Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra hastaların klinik ve demografik verileri, başlangıç DEXA sonuçları, tedavi başlangıcı, 6. ay ve 1. yıl laboratuvar değerleri ile ilaç yan etkileri hasta dosyaları taranarak kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows 20 paket programı kullanılmıştır. Analizlerde yüzdelik, ortalama, standart sapma ve ki-kare testi kullanılmış, p değerinin 0,05 'ten küçük olması anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testiyle değerlendirilmiştir. Tüm sayısal verilerin istatistiksel karşılaştırmalarında iki taraflı Student t testi kullanılmıştır.

Bulgular

Ocak 2016 – Şubat 2018 tarihleri arasında geriatri polikliniğine başvuran 320 osteoporoz tanılı hastadan 240 hastanın zoledronik asit ve denosumab almış olduğu tespit edildi. 240 hastadan 171'i çalışmaya dâhil edildi (Tablo 2). 171 hastanın 77 tanesi denosumab, 94 tanesi ise zoledronik asit almıştı. Çalışmadan dışlanan 69 hastanın 23'ü takibe gelmediği; 32'sinin kontrol, 14'ünün ise başlangıç GFR değeri olmadığı için değerlendirmeye alınmadı. 171 hastanın %91'i (156) kadın, %9'u (15) erkekti. Her iki grupta da osteoporoz tedavisi alan kadın sayısı erkek sayısından anlamlı olarak daha yüksekti.

Tedavi tercihi açısından cinsiyetler arası fark yoktu. Denosumab alan hastaların yaş ortalaması 81,9 ± 7,7 yıl, zoledronik asit alan hastaların ise 77,3 ± 8,05 yıl idi. Denosumab alanlar anlamlı olarak daha yaşlıydı. Denosumab alan hastaların başlangıç, 6.ay ve 1.yıl üre ve kreatinin değerleri zoledronik asit alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek; glomerüler filtrasyon hızları (GFR) ise anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca denosumab kullanan hastaların kullandığı ilaç sayısı (7,47 ± 3,20), zoledronik asit kullanan hastalara göre (6,35 ± 2,98) daha fazlaydı ve bu, istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,030). Kalsiyum, d vitamini düzeyi ve eşlik eden hastalık sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Yan etki açısından değerlendirildiğinde hipokalsemi, denosumab verilen hastaların 1'inde (%1,29) görülürken; zoledronik asit kullanan hastalarda rastlanmadı (Tablo 3).

Denosumab alan hastaların 4'ünde (%5,19), zoledronik asit alan hastaların ise 2'sinde (%2,12) 1 aylık takipte akut böbrek yetersizliği gelişti. Bu hastalarda başlangıç GFR değerlerinin de düşük olması, akut böbrek yetersizliğinin osteoporoz tedavisinde kullandığımız ajanlardan bağımsız olabileceğini düşündürdü. Zoledronik asit alan hastaların 2'sinde (%2,12) grip benzeri semptomlar görülürken; denosumab alan hastalarda gözlenmedi. Ayrıca zoledronik asit alan hastaların 1'inde (%1,06) tedavi sonrası -çene osteonekrozu olmaksızın- 6 dişinde kendiliğinden dökülme; denosumab alan hastaların 1'inde (%1,29) ise ischium pubiste bilateral spontan fraktür tespit edildi.

Tablo 2. Grupların demografik ve laboratuvar verileri

	Denosumab (n=77)	Zoledronik asit (n=94)	p değeri	Tüm gruplar (n=171)
Yaş (yıl)	81,96 ± 7,7	77,37 ± 8,05	<0,001	79,43 ± 8,23
Cinsiyet (K/E)	75/2	81/13	<0,001	156/15
Üre (mg/dl)	53,35 ± 28,06	38,08 ± 12,25	<0,001	44,95 ± 22,18
Üre 6. Ay (mg/dl)	46,82 ± 20,52	37,64 ± 11,25	0,003	41,78 ± 16,66
Üre 1. yıl (mg/dl)	51,83 ± 23,70	39,78 ± 14,42	0,016	43,86 ± 18,80
Kreatinin (mg/dl)	1,03 ± 0,34	0,76 ± 0,20	<0,001	0,89 ± 0,30
Kreatinin 6. Ay (mg/dl)	1,02 ± 0,38	0,81 ± 0,21	0,001	0,90 ± 0,32
Kreatinin 1. Yıl (mg/dl)	1,12 ± 0,49	0,82 ± 0,21	0,001	0,92 ± 0,36
Kalsiyum (mg/dl)	9,45 ± 0,43	9,47 ± 0,73	0,849	9,46 ± 0,61
Kalsiyum 6. ay (mg/dl)	9,35 ± 0,61	9,54 ± 0,53	0,106	9,45 ± 0,57
Kalsiyum 1. yıl (mg/dl)	9,34 ± 0,53	9,52 ± 0,53	0,220	9,46 ± 0,53
D vitamini (ng/ml)	35,65 ± 16,08	36,58 ± 22,10	0,760	36,16 ± 19,56
D vitamini 6. Ay (ng/ml)	39,58 ± 16,40	38,16 ± 13,33	0,653	38,84 ± 14,81
D vitamini 1. yıl (ng/ml)	34,37 ± 9,98	37,93 ± 13,80	0,326	36,70 ± 12,63
GFR tedavi öncesi (ml/min/1.73m2)	61,21 ± 21,83	84,97 ± 23,98	<0,001	74,27 ± 25,85
GFR tedavi sonrası (ml/min/1.73m2)	62,50 ± 23,68	83,14 ± 29,63	<0,001	73,86 ± 28,90
Hastalık sayısı	2,91 ± 1,32	2,68 ± 1,34	0,291	2,79 ± 1,33
İlaç sayısı	7,47 ± 3,20	6,35 ± 2,98	0,030	6,86 ± 3,12

Tablo 3. Tedavi ile ilişkili gözlenen yan etki oranları

	Denosumab (n: 77)	Zoledronik asit (n:94)
Hipokalsemi	1 (% 1,29)	0 (% 0)
Akut böbrek yetmezliği	4 (% 5,19)	2 (% 2,12)
Grip benzeri semptomlar	0 (% 0)	2 (% 2,12)
Diğer • İskium pubiste bilateral spontan fraktür • 6 dişinde spontan dökülme	1 (% 1,29)	1 (% 1,06)

Tartışma

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfusun her yıl artmasıyla birlikte, insanların ileri yaşta sahip oldukları kronik hastalıklar önem kazanmıştır. Osteoporoz da, yaşam süresinin giderek uzamasıyla üzerinde durulması gereken ve gittikçe önem kazanan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Kırık oluşana kadar herhangi bir semptom vermeyebilir; ancak kırık oluştuktan sonra, hastalar için ciddi bir morbidite sebebidir. Bu nedenle tedavide asıl amaç kırıkları önlemektir. Bu amaçla tedavide kullanılan antirezorptif ve anabolik ajanların, etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur. Ancak çalışmamız, geriatrik yaş grubunda osteoporoz ilaç yan etkilerinin araştırıldığı nadir çalışmalardan biridir. Bu iki ilacın yan etkilerini karşılaştırdığımız bu çalışmamızda; hipokalsemi, 1 aylık takipte akut böbrek yetersizliği, grip benzeri semptomlar, gözlenen yan etkilerdendir. Ayrıca zoledronik asit alan hastaların 1'inde tedavi sonrası 6 dişinde kendiliğinden dökülme; denosumab alan hastaların 1'inde ise ischium pubiste bilateral spontan fraktür olduğu tespit edilmiştir. Bu yan etkilerin literatürde belirtilenden daha az oranda olduğu gözlenmiştir.

Genel olarak, denosumaba bağlı en yaygın yan etkiler (>%5 ve plasebodan daha yaygın); sırt, ekstremite ve kas-iskelet ağrısı, hiperkolesterolemi, ve sistit olarak bildirilmiştir (17). FREEDOM çalışmasında denosumab alan hastalarda plaseboya göre; egzama (%1,7'e karşı %3), hastaneye yatmayı gerektiren selülit (<%0,1'e karşı <%0,3) ve şişkinlik (%1,4'e karşı %2,2) anlamlı olarak daha yaygın saptanmıştır (13). Denosumab, osteoklastogenezi baskılamasının yanı sıra, immün sistemdeki nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüdür. Bu nedenle denosumab ile ilgili önemli bir nokta, RANKL inhibisyonunun potansiyel enfeksiyöz ve neoplastik komplikasyonlara neden olup olmamasıdır (18). Yapılan bazı çalışmalarda denosumab alan hasta grubunda hastaneye yatışı gerektiren enfeksiyon oranının (Örneğin divertikülit, pnömoni, atipik pnömoni, apandisit, selülit gibi) daha yüksek olduğu saptanmıştır (13, 19, 20). Bazı çalışmalarda, meme, pankreas, gastrointestinal, over ve uterus tümörlerinde anlamlı olmayan sayıdaki artış saptansa da (21, 22), FREEDOM çalışmasını da içeren daha büyük çalışmalarda, tedavi grupları arasında malignite oranının benzer olduğu görülmüştür (13, 19-21, 23). Bizim çalışmamızda; denosumab alan hastalarda 1 aylık takip sürecinde bahsedilen yan etkilere rastlanmamıştır.

İntravenöz (IV) bisfosfonat alan hastalarda; genellikle düşük dereceli ateş, miyalji ve artraljiler ile karakterize edilen, infüzyonun 24 ila 72 saatinde meydana gelen, grip benzeri semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Antipiretik ajanlarla tedavi (İbuprofen veya asetaminofen) genellikle semptomları iyileştirir ve semptomların tekrarı, sonraki infüzyonlarda azalır. Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) çalışmasında, zoledronik asit alan hastaların %32'sinde ilk infüzyondan sonraki üç gün içinde ateş, grip benzeri semptomlar, miyalji, baş ağrısı ve artralji geliştiği bildirilmiştir (24). Gelişen bu semptomların, zoledronik asit alan hastalarda ikinci ve üçüncü infüzyondan sonra (Sırasıyla %6,6 ve 2,8) azaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da; Zoledronik asit alan hastaların 2'sinde (% 2,12) grip benzeri semptomlar görülürken; denosumab alan hastalarda bu yan etkiye rastlanmamıştır.

Ayrıca bifosfonatların çoğunda ağrı, bulanık görme, konjonktivit, üveit ve sklerit gibi oküler yan etkiler bildirilmiştir (25); ancak bu komplikasyonlar nadir görülmektedir (26-30). Bizim hastalarımızda her iki grupta da göz ile ilişkili bir yan etki ortaya çıkmamıştır.

Bisfosfonatlar genel olarak atriyal aritmilerle ilişkilendirilmemektedir. Bununla birlikte, HORIZON Pivotal Fracture çalışmasında ciddi atriyal fibrilasyon (AF) da dahil olmak üzere, aritmi olan hastaların sayısı plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, zoledronik asitte daha yüksek olarak saptanmıştır (%0,5'e karşı %1,3) (24). Buna karşılık, yaşlı bireyler ve aynı dozu içeren HORIZON Recurrent Fracture çalışmasında, atriyal aritmide bir artış görülmemiştir. Ek olarak, HORIZON Pivotal Fracture Extension çalışmasında da AF'de bir artış görülmemiştir (31). Hipokalseminin AF ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte AF'lerin çoğu, hipokalseminin azaldığı veya düzeldiği dönem olan, infüzyondan 30 gün sonra meydana gelmiştir. Grip benzeri semptomların AF riskine katkıda bulunup bulunmadığı belirsizdir (32). Bizim çalışmamızda hem denosumab alan hasta grubunda, hem zoledronik asit alan hasta grubunda AF'ye rastlanmamıştır.

Osteonekroz; kortikal kemikteki kemik iliği hücrelerinin ölümünü tanımlamak için kullanılır. Osteonekroz terimi bir hastalık değildir, kan akımındaki bozulmayla ilgili ortaya çıkan durumu tanımlamak için kullanılır. Çene osteonekrozu; pamidronat ve zoledronik asit sonrası dokuda ayrışma, kemiğin canlılığını yitirmesi, hiposelülarite

ve litik radyografik bulgular ile karakterize bir durumdur (33). Çene osteonekrozu, yumuşak doku şişliği ve diş kaybı gibi semptomların yanı sıra, asemptomatik de olabilir. Metastatik kemik hastalığı olup denosumab alan hastalarda çene osteonekrozu görülme insidansı, zoledronik asit alan hastalarla benzer saptanmıştır (34). Hem zoledronik asit, hem denosumab alan postmenopozal osteoporozlu hastalarda, nadir olarak çene osteonekrozu vakaları bildirilmiş; ancak nedensel bir ilişki kurulamamıştır (35-37). Bizim çalışmamızda ise çene osteonekrozuna rastlanmamıştır; ancak zoledronik asit alan bir hastada, çene osteonekrozu olmaksızın 6 dişte spontan dökülme tespit edilmiştir.

Böbrek fonksiyonlarında bozukluk; zoledronik asit kullanımına bağlı ortaya çıkan önemli yan etkilerden biridir. Bu durum, son dönem böbrek yetersizliğine kadar ilerleyebilir (38, 39). BP ilişkili renal toksisitenin nedeni tam olarak açıklanamamıştır (40). BP'lerle ilişkili renal nefrotoksiste; akut tübüler nekroz veya fokal segmentel glomerüloskleroz şeklinde ortaya çıkabilir (41). Zoledronik asit kullanan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun gelişmesini predikte eden faktörler yaş, ilaç dozu, NSAİİ kullanımı, sisplatin içeren kemoterapilerin kullanımı, multipl miyelom, önerilen süreden daha kısa infüzyon süresi ile doz aralıklarının kısaltılması, hiperkalsemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı varlığı ve böbrek kanseri tanısı konulması olarak sıralanmaktadır (41-44). Denosumab ise, bisfosfonatlardan farklı olarak nefrotoksik değildir, bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan hastalarda zoledronik aside alternatif olabilir. FREEDOM'da (Her 6 ayda bir Denosumab'ın Osteoporozda Kırılma Azaltımının Değerlendirilmesi) serum kreatininine dayanan bir dışlama kriteri mevcut değildir (45). Bizim çalışmamızda ise; denosumab alan hastaların 4'ünde (%5,19), zoledronik asit alan hastaların 2'sinde (%2,12), 1 aylık takipte akut böbrek yetersizliği geliştiği tespit edilmiştir. Denosumab alan hastaların başlangıç GFR değerlerinin de düşük olması, akut böbrek yetersizliğinin osteoporoz tedavisinde kullandığımız ajanlardan bağımsız olabileceğini düşündürmüştür.

Denosumab ve zoledronik asit sonrası gelişebilecek bir diğer komplikasyon ise hipokalsemidir (46). Yapılan bir çalışmada, kalsiyum ve D vitamini replasmanına rağmen ZA kullanımı sırasında %8 oranında semptomatik hipokalsemi tespit edilmiştir. Bifosfonat ilişkili hipokalsemi için risk faktörleri; eşlik eden hipoparatirodizim, vitamin D eksikliği ve böbrek yetersizliği bulunması olarak bildirilmiştir (46-49). Denosumab ise hipokalsemisi olan hastalara hipokalsemi düzeltilinceye kadar verilmemelidir. Ayrıca, hipokalsemi için predispozan (Örneğin, kronik böbrek hastalığı ve kreatinin klirensi <30 mL / dk) olan hastalar hipokalsemi açısından izlenmelidir. Denosumabın, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile birlikte verildiğinde, hipokalseminin tipik olarak beklenen bir yan etki olmadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığı, malabsorpsiyon sendromları veya hipoparatiroidizm gibi hipokalsemiye yatkınlığı olan hastalarda semptomatik hipokalsemi meydana gelebilir (50). Bizim çalışmamızda ise hipokalsemi, denosumab verilen hastaların 1'inde (%1,29) görülürken; zoledronik asit kullanan hastalarda rastlanmamıştır ve bu oran literatürde bildirilen verilere göre oldukça düşüktür. Hastalarımıza tedavilerin başlangıcından itibaren peryodik olarak D vitamini (800 IU/gün) ve kalsiyum (1000 mg/gün) replasmanı verilmiştir ve her bir uygulamadan önce serum kalsiyum düzeyi kontrol edilerek gerekli düzenlemeler yapılmıştır.

Çalışmamızın sadece 65 yaş ve üzeri hastalarda yapılmış olması, denosumab alan hasta grubunda erkek hasta sayısının az olması, komorbid durumlarla olan ilişkisinin net olarak gösterilememiş olması, diğer osteoporoz ilaçları ile ilgili verilerin olmaması ve çalışmanın retrospektif bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak; çalışmamızda osteoporoz tedavisinde sık kullanılan denosumab ve zoledronik asit karşılaştırıldığında, denosumabın daha ileri yaşta, daha çok ilaç kullanan, kreatinin klirensi daha düşük ve renal yetersizlik açısından daha duyarlı hastalarda tercih edildiği saptanmıştır. Yan etki açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı; gelişen yan etkilerin ise literatürde belirtilenden daha az olduğu gözlenmiştir. Osteoporozu olan geriatrik hastalarda kullanılacak ajanın seçiminde komorbidite yanı sıra, çoklu ilaç kullanımı ve nadir yan etkilerin akılda tutulması gerektiği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019;393(10169):364-376.
2. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet 2011; 377: 1276-87.
3. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. Med Clin North Am. 2020;104(5):873-884.
4. Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, et al. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. Can Assoc Radiol J 2011; 62: 243-50.
5. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2013; 24: 23-57.
6. Cauley JA, El-Hajj Fuleihan G, Arabi A, et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding international differences from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. J Clin Densitom 2011; 14: 240-62.
7. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. Arch Osteoporos. 2018;13(1):118. Published 2018 Oct 31.
8. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2013; 8: 136.
9. Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int 2014; 25: 2359-2381.
10. McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. Am J Med 2013; 126: 13-20.
11. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment - a research update. Swiss Med Wkly 2012; 142: 13624.
12. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. Expert Opin Drug Saf 2014; Feb;13(2):247-53
13. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gafter-Gvili A. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(5):dgz322.
14. Gambacciani M, Levancini M. Management of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fractures. Panminerva Med. 2014;56(2):115-131.
15. Xu XL, Gou WL, Wang AY, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? J Transl Med 2013; 11: 303.
16. Rizzoli R, Reginster JY. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. Expert Rev Clin Pharmacol 2011; 4: 593-604.
17. Lewiecki EM. Treatment of osteoporosis with denosumab. Maturitas. 2010 Jun; 66(2): 182-6.
18. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis [published correction appears in Drugs Aging. 2018 Mar 9;:]. Drugs Aging. 2018;35(2):163-173.
19. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2149.
20. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone 2008; 43: 222.
21. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2006; 354: 821.
22. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. Horm Metab Res 2009; 41: 721.
23. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner

Res 2009; 24: 153.
24. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809.
25. Etminan M, Forooghian F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: a retrospective cohort study. CMAJ 2012; 184: E431.
26. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. N Engl J Med 2003; 348: 1187.
27. Chatterjee S, Agrawal D. Bilateral Acute Anterior Uveitis and Conjunctivitis following Intravenous Zoledronic Acid. J Assoc Physicians India. 2017;65(7):110-111.
28. Sharma NS, Ooi JL, Masselos K, et al. Zoledronic acid infusion and orbital inflammatory disease. N Engl J Med 2008; 359: 1410.
29. Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, et al. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: cohort analysis using a national prescription database. J Bone Miner Res 2013; 28: 455.
30. Patel DV, Bolland M, Nisa Z, et al. Incidence of ocular side effects with intravenous zoledronate: secondary analysis of a randomized controlled trial. Osteoporos Int 2015; 26: 499.
31. Black DM, Reid IR, Boonen S, 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.
32. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. J Bone Miner Res 2010; 25: 2.
33. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020;25(1):e71-e83.
34. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011; 377(9768): 813–22.
35. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. J Clin Oncol 2009; 27(10): 1564–71.
36. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. J Clin Oncol 2007; 25(28): 4431–7.
37. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009; 361(8): 745–55.
38. Avguštin N, Kovač D, Kojc N, Mlinšek G, Lindič J. Acute granulomatous interstitial nephritis and acute rejection in a kidney transplant recipient after zoledronic acid therapy - a case report and review of the literature. Clin Nephrol. 2017;88(13):97-100.
39. Chang JT, Gren L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. N Engl J Med. 2003; 349: 1676-1678.
40. Cipriani C, Pepe J, Clementelli C, et al. Effect of a single intravenous zoledronic acid administration on biomarkers of acute kidney injury (AKI) in patients with osteoporosis: a pilot study. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(10):2266-2273.
41. Cheng L, Ge M, Lan Z, et al. Zoledronate dysregulates fatty acid metabolism in renal tubular epithelial cells to induce nephrotoxicity. Arch Toxicol. 2018;92(1):469-485.
42. Bergner R, Diel IJ, Henrich D, et al. Differences in nephrotoxicity of intravenous bisphosphonates for the treatment of malignancy-related bone disease. Onkologie. 2006; 29: 534-540.
43. Balla J. The issue of renal safety of zoledronic acid from a nephrologist's point of view. Oncologist. 2005; 10:306-308.
44. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American society of clinical oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2003; 21: 4042-4057.
45. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756.
46. Huang SY, Yoon SS, Shimizu K, et al. Denosumab Versus Zoledronic Acid in Bone Disease Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An International, Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Study-Asian Subgroup Analysis. Adv Ther. 2020;37(7):3404-3416.
47. Schussheim DH, Jacobs TP, Silverberg SJ. Hypocalcemia associated with alendronate. Ann Intern Med. 1999; 130: 329.
48. Malouf NM, Heller HJ, Odvina CV, et al. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. Endocr pract. 2006; 12: 48-53.
49. Macisaac RJ, Seeman E, Herums G. Seizures after alendronate. J Royal Soc Med. 2002; 95: 615-616.
50. 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(4):655-665.