

Glukokortikoid İle İlişkili Osteoporozun Önlenmesi ve Tedavisi İçin 2022

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) Kılavuzu

Mary Beth Humphrey, Linda Russell, Maria I. Danila, Howard A. Fink, Gordon Guyatt, Michael Cannon, Liron Caplan, Sara Gore, Jennifer Grossman, Karen E. Hansen, Nancy E. Lane, Nina S. Ma, Marina Magrey, Tim McAlindon, Angela Byun Robinson, Sumona Saha, Charles Womack, Basma Abdulhadi, Julia F. Charles, Jonathan T. L. Cheah, Sharon Chou, Itivrita Goyal, Katherine Haseltine, Lesley Jackson, Reza Mirza, Iram Moledina, Emma Punni, Tim Rinden, Marat Turgunbaev, Katherine Wysham, Amy S. Turner, and Stacey Uhl

Doç. Dr. Nesrin Şen
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniği

Glukokortikoidler (GK'ler), çeşitli hastalıklar için yaygın bir tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. GK dozu günde $<2,5$ mg olduğunda omurga kırık riski artarken, günde $\geq 2,5$ mg olduğunda hem omurga hem de kalça kırık riski artar (1). Yüksek günlük (≥ 30 mg/gün) ve yüksek toplam (≥ 5 g/yıl) dozlar, kırık riskini daha da artırır, pik insidans 12. ayda görülür (2-6). GK tedavisinin ilk 3 ila 6 ayında en yüksek kemik kaybı meydana gelir, bu durum erken osteoklast aktivasyonu, ardından osteoblast proliferasyonunda azalma ve osteoblastlar ile osteositlerin apoptozunda artış nedeniyle olur (7). Çocuklarda GK'ler kemik gücünü, büyümeyi ve pik kemik kitlesini olumsuz etkiler, kırık riskini artırır (6-10). Ancak, çocuklar ve genç yetişkinler genellikle GK'ler kesildiğinde kaybedilen kemikleri geri kazanırlar (11).

Glukokortikoid ile ilişkili osteoporozu (GIOP) önlemek ve tedavi etmek için artan tedavi seçeneklerine rağmen, birçok glukokortikoid tedavisi alan hasta değerlendirilmemekte veya tedavi edilmemekte ve bu da önlenabilir kırıklara yol açmaktadır (13,14). Risk kalkulatorları, 40 yaş ve üzerindeki bireyler için 10 yıllık major osteoporotik kırıklar (MOF) ve kalça kırıkları riskini tahmin eder. Bazı hesaplayıcılarda glukokortikoid dozlarını 7.5 mg/gün üzerinde veya 2.5 mg/gün altında olacak şekilde ayarlanabilir (15-17). Dikkat edilmesi gereken bir nokta, Fraktür Risk Değerlendirme Aracı'nın (FRAX) 40 yaş altı yetişkinler için geçerli olmamasıdır. Bu kalkulatorlar, çok yüksek dozda glukokortikoid tedavisi gören hastalar için kırık riskini (örneğin, ≥ 30 mg/gün) yeterince iyi tahmin edememekte ve kırılabilirlik, çoklu kırıklar veya düşme öyküsü yeterince dikkate almamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1a: Önerilerde Kullanılan Terimler

TERİM	≥40 YAŞ YETİŞKİNLER	<40 YAŞ YETİŞKİNLER
Major Osteoporotik Fraktür (MOF)	Omurga, kalça, el bileği veya humerusun non-travmatik veya patolojik kırıkları	Omurga, kalça, el bileği veya humerusun non-travmatik veya patolojik kırıkları
Klinik Kırık Riski Değerlendirmesi	GK kullanma öyküsü, düşme, kırıklar, kırılabilirlik, sekonder OP nedenleri, GK ayarlamalı FRAX , BMD veya spinal X-ray ile vertebra fraktür değerlendirimi	GK kullanma öyküsü, düşme, kırıklar, kırılabilirlik, sekonder OP nedenleri, BMD veya spinal X-ray ile vertebra fraktür değerlendirimi (FRAX 40 yaş altında onaylanmamıştır)
GK Tedavisi Sırasında Risk Değerlendirmesi	OP tedavisi sırasında veya tedavi bırakıldıktan sonra her 1-2 yılda bir BMD veya spinal X-ray ile vertebra fraktür değerlendirimi	OP tedavisi sırasında veya tedavi bırakıldıktan sonra her 1-2 yılda bir BMD veya spinal X-ray ile vertebra fraktür değerlendirimi
FRAX GK Düzeltmesi	GK Dozu ≥ 7.5 mg/gün ise; 10 yıllık Major Osteoporotik Kırık Riski 1.15 ile kalça kırık riski 1.2 ile çarpılır †	Uygulanmaz
Çok Yüksek Kırık Riski	Geçirilmiş OP kırık varlığı VEYA BMD t-skör ≤ -3.5 VEYA FRAX (GK-Düzeltilmiş) 10-yıllık MOF riski $\geq 30\%$ VEYA Kalça Kırık Riski $\geq 4.5\%$ VEYA >30 gündür GK ≥ 30 mg/gün VEYA kümülatif doz ≥ 5 g/yıl	Geçirilmiş OP kırık varlığı VEYA GK ≥ 30 mg/gün VEYA kümülatif doz ≥ 5 g/yıl
Yüksek Kırık Riski	BMD t- skoru -3.5 ve ≤ -2.5 arasında VEYA FRAX (GK-Düzeltilmiş) 10 yıllık MOF riski $30\% - \geq 20\%$ VEYA Kalça Kırık Riski $4.5\% - \geq 3\%$	--
Orta Kırık Riski	BMD t- skoru -2.4 ile ≥ -1.0 arasında FRAX (GK-Düzeltilmiş) 10 yıllık MOF riski 20% ile $\geq 10\%$ arasında VEYA Kalça Kırık Riski $3\% - 1\%$	≥ 6 ay süreyle ≥ 7.5 mg/gün devam eden GK tedavisi VE BMD z-score < -3 VEYA önemli BMD kemik kaybı
Düşük Kırık Riski	FRAX (GK-Düzeltilmiş) 10-yıllık MOF riski $< 10\%$ kalça $\leq 1\%$ BMD t- skoru > -1.0	GK kullanımı dışında yukarıdaki hiçbir risk faktörü yok
GK: Glukokortikoid BMD: Kemik Mineral Dansitometrisi † FRAX GK Düzeltme Örneği: Kalça kırığı riski 2.0 ise 1.2 ile çarpılır. Risk 2.4 dür		

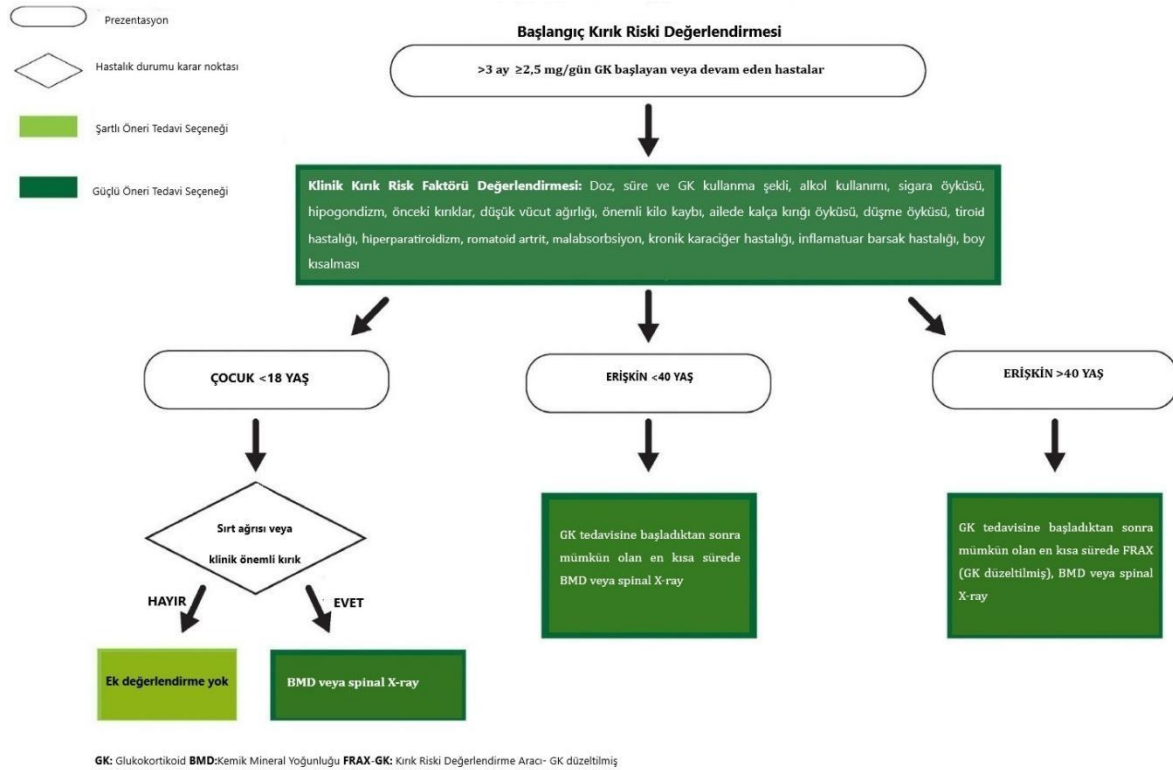
Tablo 1b: GOP için Tedavi Güncellemeleri		
Önerilen Farmakolojik Tedavi Stratejileri	≥40 YAŞ YETİŞKİNLER Kırık Riski Çok Yüksek/Yüksek Orta	<40 YAŞ YETİŞKİNLER Kırık Riski Çok Yüksek/Yüksek/ Orta
Kalsiyum ve D Vitamini	Yaşa uygun ABD tavsiye edilen günlük alım miktarlarına göre diyet ve takviye kalsiyum ile D vitamini alımının optimize edilmesi	
Bifosfonatlar (BF) Alendronat (oral) Risedronat (oral) İbandronat (oral/ IV) Zoledronik asit (IV)	Tüm Risk Gruplarında OP Tedavisi: Güçlü Öneri Çok yüksek ve Yüksek Risk Faktörü Olanlarda Oral BF: Güçlü Öneri IV BF, ROM, RA: Şartlı Öneri Orta risk grubunda : BP, DEN, PTH/PTHrP arasında herhangi bir öncelik olmaksızın Şartlı Öneri	Oral veya IV BF* PTH/PTHrP ** DEN**, [∞] ŞARTLI ÖNERİ
PTH/PTHrP Agonistleri Teriparatid (TER) Abaloparatid (ABL) Anti-RANKL Denosumab (DEN)	Çok yüksek Kırık Riski olanlarda PTH/PTHrP: Şartlı Öneri Yüksek Kırık Riski Olanlarda Oral veya IV BF kıyasla DEN [∞] , PTH/PTHrP : Şartlı Öneri Orta risk grubunda : BP, DEN, PTH/PTHrP arasında herhangi bir öncelik olmaksızın Şartlı Öneri	-----
SERM Raloksifen (RAL), Anti-sklerostin Romosozumab (ROM)	Yüksek ve çok yüksek kırık riski olan kişilerde; diğer ilaçlar kontrendike veya intolerans olduğunda Venöz Tromboembolizm (VTE) ve ölümcül inme riskleri nedeniyle Raloksifen (RAL) ve miyokard enfarktüsü, inme ve ölüm riskindeki artışla ilgili belirsiz zararlar nedeniyle Romosozumab (ROM) Şartlı Öneri	Venöz Tromboembolizm (VTE) ve ölümcül inme riskleri nedeniyle Raloksifen (RAL) ve miyokard enfarktüsü, inme ve ölüm riskindeki artışla ilgili belirsiz zararlar nedeniyle Romosozumab (ROM) Şartlı Öneri
PTH:Paratohormon , PTHrP: PTH ilişkili protein,RANK: Nuclear Faktör kappa-B Ligand Reseptör Aktivatörü SERM:Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü *:Daha yüksek etkinlik ve fetal kemiklerde daha uzun yarı ömür nedeniyle hamile kalabilecek hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. **::Büyüme plakaları açık olan genç yetişkinlerde kaçınılmalıdır ∞: Potansiyel fetal zarar nedeniyle doğurganlık çağındaki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Son dozdan sonra 5 ay boyunca hamilelikten kaçınılmalıdır.		

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR), Glukokortikoid ile ilişkili osteoporozu (GIOP) önlemek ve tedavi etmek için ilk kez 1996 da öneri kılavuzu yayınlamıştır. En son 2022 de güncelleme yapılarak öneriler yayınlanmıştır.

GRADE sistemine göre; **güçlü öneri** randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiştir. Öneri neredeyse tüm hastalar için geçerlidir ve müdahalenin faydaları zararlarından açıkça daha ağır bastığına dair yüksek bir güven vardır. **Koşullu(şartlı) öneri**, daha düşük kanıt düzeyi olan çalışmalarla desteklenmektedir. Koşullu öneriler hastayla paylaşılarak karar vermeyi gerektirir.

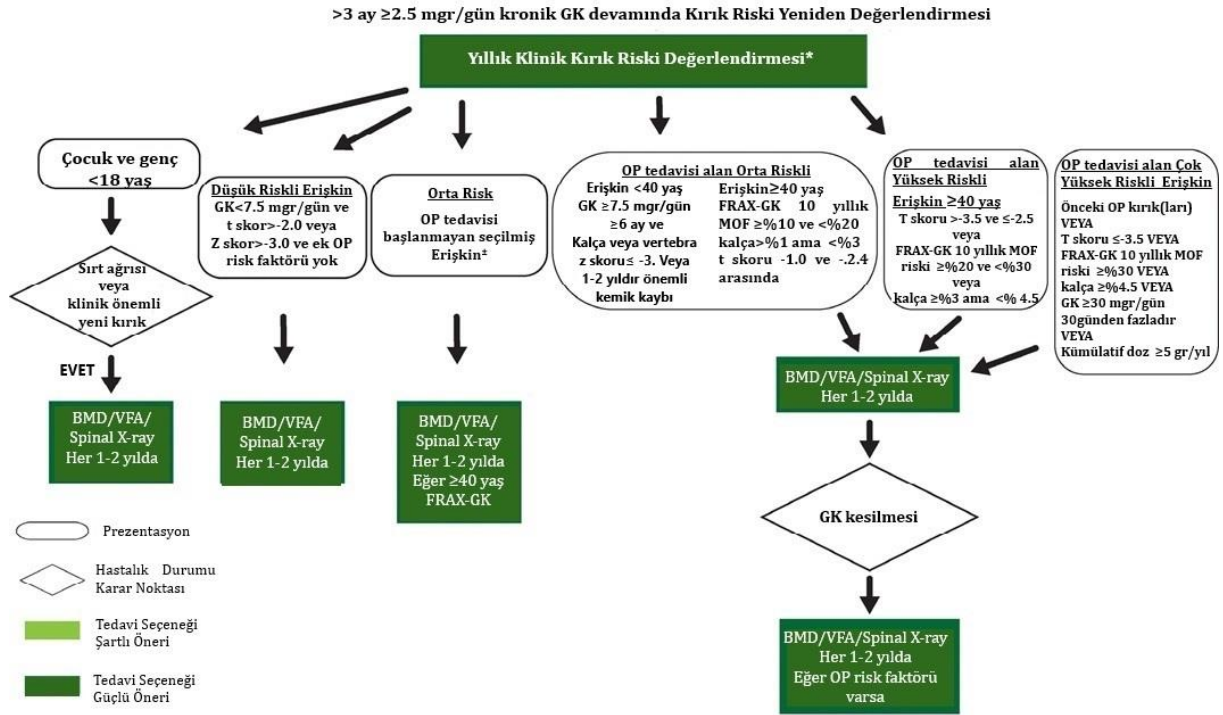
Anahtar öneriler:

1. 3 aydan uzun süreli günlük ≥ 2.5 mg GK başlanır başlanmaz, 40 yaş ve üzeri hastalarda FRAX ile kırık riskinin taranması, dual enerji x-ışını absorpsiyometri (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu, spinal X-ray ile vertebra fraktür değerlendirimi (VFA) yapılmalıdır. FRAX, bu yaş grubunda doğrulanmadığı için 40 yaş altı hastalarda spinal X-ray ile vertebra fraktür değerlendirimi (VFA) ile birlikte KMY (kemik mineral yoğunluğu) ölçümü önerilmektedir (Şekil 1-2).



Şekil 1: Başlangıç Kırık Riski Değerlendirmesi

2. Glukokortikoid tedavisi alan tüm hastalar için, yaşa uygun yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı, ağırlık taşıyan egzersizler yapılması, sigaradan ve aşırı alkol tüketiminden kaçınılması teşvik edilmelidir.

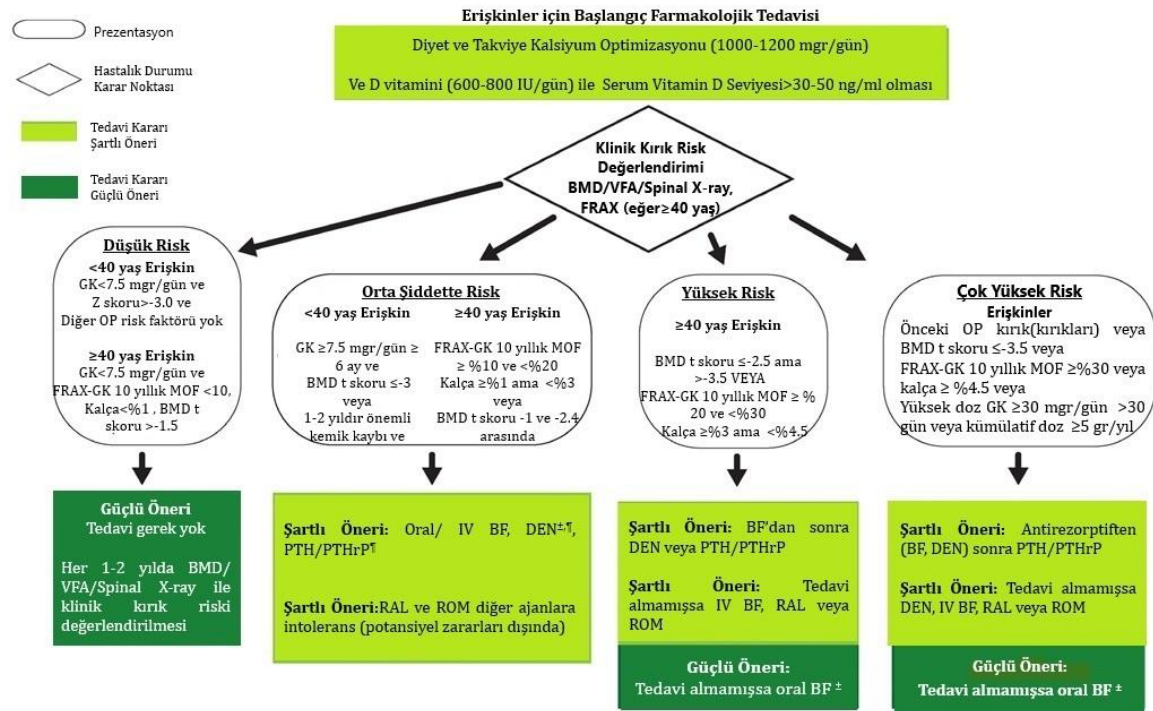


ŞEKİL 2: >3 ay ≥ 2.5 mgr/gün kronik GK devamında Kırık Riski Yeniden Değerlendirmesi

BMD:Kemik Mineral Dansitometrisi MOF: Major Osteoporotik Fraktür VFA:Vertebral fraktür değerlendirimi

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42646/abstract>

3. Orta, yüksek veya çok yüksek kırık riski olan tüm yetişkin hastalara osteoporoz (OP) tedavisi önerilmelidir (Şekil 3).



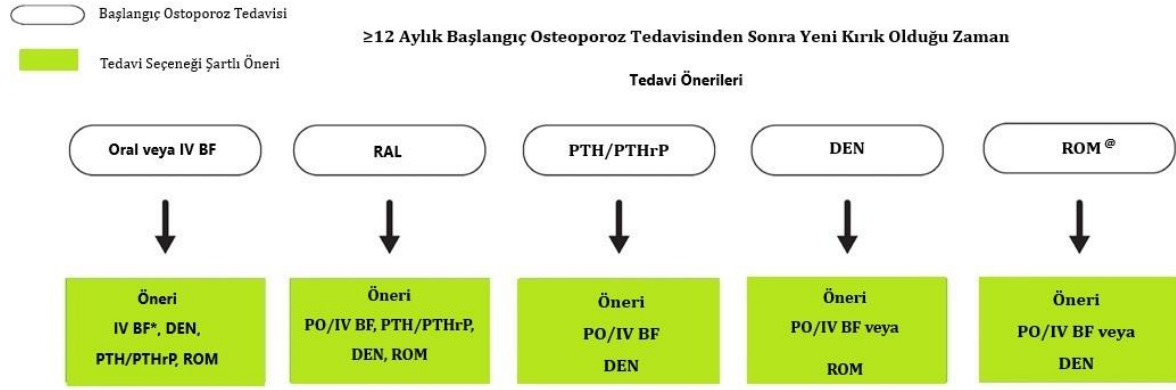
ŞEKİL 3: Erişkinler için Başlangıç Farmakolojik Tedavi

BMD:Kemik Mineral Dansitometrisi DVT:Derin Ven Trombozu GK:Glükokortikoid BF:Bifosfonat RAL:Raloksifen DEN:Denosumab

ROM:Romosozumab PTH:Paratiroid Hormon PTHrP:PTH ilişkili Peptid PE:Pulmoner Emboli VFA:Vertebral fraktür değerlendirimi

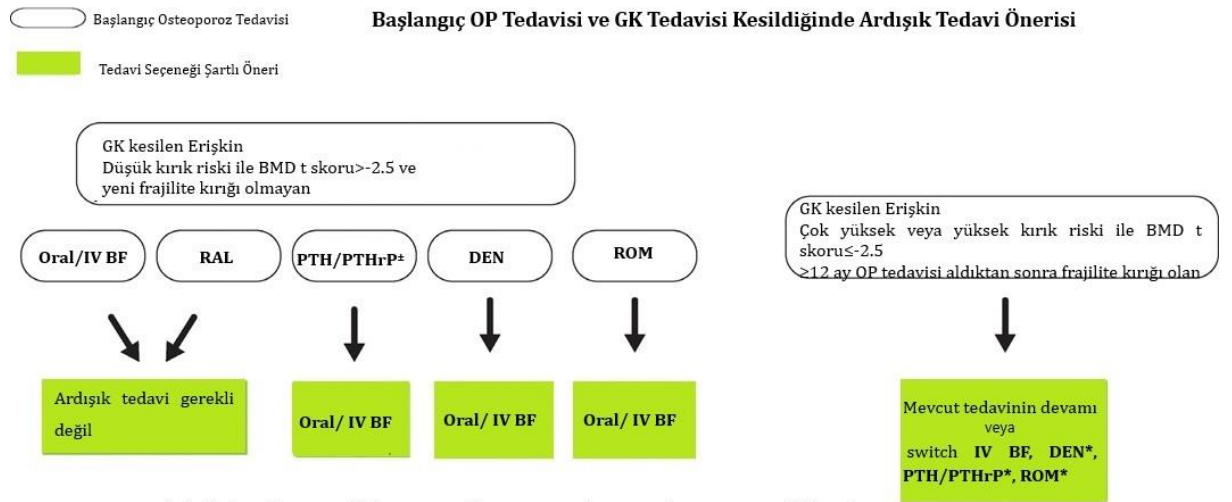
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42646/abstract>

4. Yüksek veya çok yüksek kırık riski olan yetişkinlerde oral bifosfonatlar (BF) tedavi almamaya göre güçlü bir şekilde önerilmektedir.
5. Çok yüksek kırık riski olan yetişkinler için anabolik ajanlar (paratiroid hormonu [PTH] ve PTH ile ilişkili protein [PTHrP]), antiresorptif ajanlara (bifosfonatlar [BF] veya denosumab [DEN]) göre koşullu olarak önerilmektedir.
6. Kırık riski yüksek olan 40 yaş ve üzeri yetişkinlerde, DEN veya PTH/PTHrP, bifosfonatlara (BF) göre koşullu olarak önerilmektedir.
7. Orta derecede kırık riski olan yetişkinlerde, oral veya intravenöz (İV) BF, DEN ve PTH/PTHrP koşullu olarak önerilmektedir.
8. Karar verme sürecine, DEN, Romosozumab (ROM) ve PTH/PTHrP tedavisi kesildikten sonra kemik kaybı ve omurga kırıklarını önlemek için ardışık osteoporoz (OP) tedavisi devam edilmesi önerilmektedir (Şekil 4-5).



BF:Bifosfonat PO:Oral İV:İntra venöz DEN:Denosumab ROM:Romosozumab PTH:Paratohormon PTHrP:PTH ilişkili peptid ®: Sadece 12 aylık kullanılır *: Eğer oral BF emilimi veya kullanımına uyum konusunda bir endişe varsa

Şekil 4: ≥12 Aylık Başlangıç Osteoporoz Tedavisinden Sonra Yeni Kırık Olduğu Zaman Tedavi



OP:Osteoporoz GK:Glukokortikoid BF:Bifosfonat RAL:Raloksifen DEN:Denosumab ROM:Romosozumab PTH:Paratiroid Hormon PTHrP:PTH ilişkili Peptid. BMD: Kemik Mineral Dansitometri *Kemik kaybı kademeli olabilir ve kırık önleyici etkinlik 18 ay boyunca korunabilir, ancak anti-resorptif tedavi önerilir *BF ile ardışık tedavi gerekecek

Şekil 5: Başlangıç OP Tedavisi ve GK Tedavisi Kesildiğinde Ardışık Tedavi Önerisi

Yorum:

Kılavuza göre GK başlanan hastalar yaş ve kırık riskine göre değerlendirilmektedir.

40 yaş altında bireylerde;

- **Düşük Kırık Riskinde;** Osteoporoz tedavisi potansiyel zararlarından dolayı (çene osteonekrozu, atipik femur fraktürleri, DVT, strok gibi) önerilmemektedir. Ca ve D vitamini takviyesi önerilmektedir. Her 1-2 yılda 1 kırık riski değerlendirmesi yapılmalıdır.
- **Orta Şiddette Kırık Riskinde;** Oral veya İV BF, DEN, PTH/PTHrP şartlı olarak önerilmektedir. DEN kullanırken gebe kalınmaması ve son dozdan en az ay süreyle gebelikten kaçınılması önerilmektedir. PTH/PTHrP büyüme plakları kapanmış kişilerde kullanılabilir.
- **Yüksek Kırık Riskinde;** Oral BF tedavisi güçlü öneridir. İV BF, DEN, PTH/PTHrP şartlı olarak önerilmektedir. RAL (pulmoner emboli, DVT, strok..) ve ROM (MI, strok,ölüm ..) yan etkileri gözönünde bulundurularak şartlı önerilmektedir.
- **Çok Yüksek Kırık Riskinde;** Oral BF tedavisi güçlü öneridir. İV BF, DEN, PTH/PTHrP ,RAL veya ROM şartlı olarak önerilmektedir.

40 yaş ve üzerinde bireylerde;

- **Düşük Kırık Riskinde;** Ca, D vit takviyesi ile birlikte osteoporoz tedavisi önerilmektedir.
- **Orta Şiddette Kırık Riskinde;** Oral veya İV BF, DEN, PTH/PTHrP hiç OP tedavisi alınmamasına göre şartlı olarak önerilmektedir. ROM ve SERM diğer ajanlara tolerans göstermeyen hastalarda şartlı olarak önerilmektedir.
- **Yüksek ve Çok Yüksek Kırık Riskinde;** Oral BF tedavisi güçlü öneridir. DEN, PTH/PTHrP, RAL veya ROM şartlı olarak önerilmektedir.
- **Menopoz Sonraki Dönemde ;** yaşamın tehdit eden riskler nedeniyle diğer ajanları tolere edemeyenlerde SERM kullanımı **ŞARTLI OLARAK ÖNERİLMEZ.**

Sürekli kronik glukokortikoid tedavisi gören ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 35 mL/dakika olan solid organ nakli yapılmış yetişkinler için, bireysel hasta faktörlerine bağlı olarak tedavi uygulanmaması yerine BP, DEN, PTH/PTHrP veya RAL ile tedavi edilmesini koşullu olarak önerilmektedir. Bu solid organ nakli yapılmış hasta grubunda, potansiyel zararlar nedeniyle ROM kullanımını koşullu olarak önerilmemektedir. GFR<35 mL/dakika olan hastalarda BF kullanılmamalıdır.

Hamile kalabilecek hastalarda osteoporoz tedavisi kontrendike değildir, ancak cinsel olarak aktif iseler etkili doğum kontrolü ile kullanılmalıdır. Bifosfonatlar (BP), hayvan modellerinde fetüsün iskeletine yoğun şekilde alınmakta ve yetişkin kemiklerinde uzun yarı ömre sahip olup, fetal iskelet üzerindeki yan etkileri belirsizdir. Risedronat ve ibandronat, diğer bifosfonatlara kıyasla daha kısa kemik yarı ömrüne sahip olup, bu durumlarda tercih edilebilir. DEN ve PTH/PTHrP de kullanılabilir, ancak büyüme plakalarının kapanmış olması gerekmektedir. DEN, fetal zarara yol açabileceği için hamilelikte kontrendikedir. DEN'in son dozundan sonra 5 ay boyunca hamilelikten kaçınılmalıdır.

Glukokortikoid tedavisini sonlandıran ve yüksek kırık riski devam eden hastalarda OP tedavisi devam edilmelidir. Yeni bir fragilite kırığı yaşamayan, mevcut BMD T-skoru ≥ -2.5 olan yetişkinler için, mevcut osteoporoz tedavisinin durdurulması ve kalsiyum ile D vitaminine devam edilmesi güçlü bir şekilde önerilmektedir. Ancak, DEN, PTH/PTHrP ve ROM tedavileri sonlandırıldıktan sonra sıralı tedavi uygulanması güçlü bir şekilde tavsiye edilmektedir.

DEN, PTH/PTHrP, ROM tedavileri kesildikten sonra hızlı kemik kaybını önlemek için ardışık OP tedavisi (Oral veya İV BF tedavisi) önerilmektedir (Şekil 4-5).

Tedavi seçimleri; eşlik eden hastalıklar, risk faktörleri gözönünde bulundurularak klinisyen ve hasta ortak karar verilerek yapılması önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1383–9.
2. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115–23.
3. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253–9.
4. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006;55:420–6.
5. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, et al. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56: 208–14
6. Van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, et al. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003;18: 913–8
7. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18: 1319–28.

8. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, et al. A systematic review and metaanalysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:47–54.
9. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res* 2015;30:1667–75.
10. Rodd C, Lang B, Ramsay T, et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:122–31.
11. Ward LM, Ma J, Robinson ME, et al. Osteoporotic fractures and vertebral body reshaping in children with glucocorticoid-treated rheumatic disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e5195–207.
12. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119: 963–8
13. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, et al. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2005;16:2168–74.
14. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum* 2002;46:3136–42.
15. Ettinger B. A personal perspective on fracture risk assessment tools. *Menopause* 2008;15:1023–6.
16. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis Int* 2011;22:809–16.
17. Van Staa TP, Geusens P, Pols HA, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005;98:191–8