

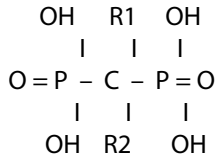
POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZ TEDAVİSİ: BİFOSFONATLAR

Prof. Dr. Merih Sarıdoğan

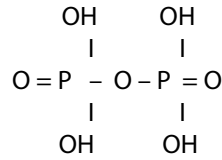
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Bifosfonatlar günümüzde postmenopozal osteoporozda ve diğer metabolik kemik hastalıklarında en yaygın kullanılan ilaçlardır.

Kimyasal olarak kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlı pirofosfatların biyolojik analoglarıdır. Hücreler ve biyolojik sıvılarda bulunan pirofosfatlardaki (şekil 1) P-O-P molekülündeki oksijen atomu yerine karbon atomu geçmesi ile bifosfonatlar oluşurlar (şekil 2). Bifosfonatlar ve pirofosfatlar, benzer kimyasal ve fiziksel etkilere sahiptir, fakat bifosfonatlar enzimatik parçalanma ve metabolik bozulmaya karşı dirençlidir. Bifosfonatlardaki karbon bağı, pirofosfatlardaki oksijen bağına göre daha stabildir.^{1,2,3,4}



Şekil 2: Sentetik pirofosfat analogu olan bifosfonat molekülü



Şekil 1: İnorganik pirofosfat molekülü

Bifosfonatlar (BS) kemik rezorbsiyonunun güçlü inhibitörleridir ve etkilerini osteoklast aktivitelerini azaltarak ve apoptozlarını arttırarak gösterirler. Bifosfonatların etki mekanizmalarında bazı farklılıklar vardır, bu nedenle iki grupta incelenmesi uygundur: Nitrojen içermeyen BS : Nonaminobis (etidronat, tiludronat ve klodronat)

1-Nitrojen içeren BS : Aminobis (alendronat, rizedronat, pamidronat, ibandronat ve zolendronat)

BS ların kemiğe yüksek afiniteleri vardır ve kemik, bifosfonatları tutan tek dokudur. Bu seçici doku tutulumu iki ana ve farklı nedenden kaynaklanmaktadır: fizyokimyasal etki ve hücrel etki

BSlar, remodelling sırasında kemik dokusu osteoklastik

göçü sonucu olarak kalsiyum-fosfor kristallerinin açığa çıktığı, kemikteki aşınmış rezorbsiyon kavitelerine yapışır. Bu olay fizyokimyasal etkilerinden kaynaklanır. Nonaminobifosfonatlar aminobifosfonatların fizyokimyasal etkilerine benzer etkilere sahiptir, ancak hücrel etkileri farklıdır. Nonaminobifosfonatlar osteoklastlardaki adenosin trifosfat (ATP) metabolik yoluna engel olarak osteoklast apoptozuna neden olurlar. Aminobifosfonatlar ise, mevalonik asitten kolesterolün oluşturulduğu mevalonat yolağındaki farnasil pirofosfat sentetazı (FPPS) inhibe ederler.

BSlar grup olarak barsaklardan çok az emilirler ve emilimleri doza bağlı olarak % 1- % 3 arasında değişmektedir. Bu emilim alendronat için % 0.76, rizedronat için % 0.62 ve ibandronat için % 0.63'dür. Bifosfonatların bu kötü emilimi, membran ve hücre içine transportta etkili lipitlere afinitesinin düşük olması ve paraselüler transportu koruyan negatif polaritesinin olmasından kaynaklanmaktadır. BSlar hızla plazmadan temizlenir, % 50 si kemiklerde tutulur ve kalan bölümü metabolize olmadan idrar yolu ile atılır. Yarılanma ömürleri uzundur.^{1,2,3,4,5,6}

BS ler gıda ve özellikle süt ve süt ürünleri gibi kalsiyumdan zengin gıdalarla birlikte alındığında emilimleri azalır, çünkü bifosfonatlar bunlarla solubl olmayan şelasyona girerler. Meyve suları, demir veya kahve gibi maddelerle birlikte de emilimleri azalmaktadır.

Bifosfonatlar oral tabletler halinde, infüzyon yoluyla intravenöz, nadiren de enjeksiyon formunda kullanılır. Hastalara oral veya intravenöz bifosfonat kullanımı tercihi şekil 3 de görülmektedir.^{1,2,5,6} **Postmenopozal osteoporozda bifosfonatların tedavi etkinliği**

Aminobifosfonatlar osteoklastik kemik rezorbsiyonunun güçlü inhibitörleridir. İyi kaliteli klinik çalışmalarla vertebral

kırık riskini azalttığı gösterilmiştir ve tüm dünyada postmenopozal osteoporoz tedavisinde ilk sırada kullanılan ilaçlardır.^{1,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13} Oral alendronat (10 mg/gün, 70mg/hafta) ve rizedronat (5mg/gün, 35 mg/hafta) önce günde tek doz, daha sonra da haftalık dozda uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Daha sonraları ibandronat ayda bir oral form (150 mg/ay) ve 3ayda bir İV form(3mg/3ay) postmenopozal osteoporoz tedavisinde yerini almıştır. Son olarak zolendronik asit yılda bir kez İV infüzyon şekli ile tedavi protokollerine girmiştir. Bifosfonatların vertebral ve nonvertebral kırıklar üzerine etkileri tablo 1 ve tablo 2 de özetlenmiştir.^{4 14}

Alendronat

Postmenopozal osteoporoz, steroide bağlı osteoporoz ve erkek osteoporozunda FDA onayı vardır. Ülkemizde 10 mg/gün 70 mg/hafta ve D vit ile kombine olan 70 mg/hafta + 2800 İÜ kolekalsiferol içeren formları vardır. Kırık Müdahale Çalışması-Fracture Intervention Trial-(FIT) ile osteoporozlu 3658 kadında 3-4 yıl boyunca alınan alendronat tedavisinin yeni kırık gelişimi riski üzerindeki etkisi araştırılmıştır.^{9,11,17} FIT çalışmasında postmenopozal osteoporozlu vertebra kırığı olan kadınlarda 3 yılda kemik rezorbsiyon belirleyicilerinde %59 azalma, lomber vertebra KMY'de %6,2, femur boyun KMY'de %4,1 artış gösterilmiştir. Kalça kırık riskindeki azalma 3 yıl boyunca alendronat alan ve daha önceden vertebra kırığı bulunan kadınlarda %51, 4 yıl boyunca alendronat alan ve vertebra kırığı bulunmaksızın sadece osteoporozu olanlarda (femur boynunda T-skoru $\leq -2,5$ SD olarak tanımlanmış) ise %56 şeklindedir. Kalça kırıklarının önleyici etkisi, vertebra kırıkları olan ve olmayan kadınlarda 18. aydan itibaren anlamlı olup ($p < 0,05$), bu etki 36. ay boyunca korunmuştur Haftalık dozun günlük doza eşdeğer KMY ve biyokimyasal belirleyicilerde değişiklik yaptığı gösterilmiştir, ancak haftalık dozu

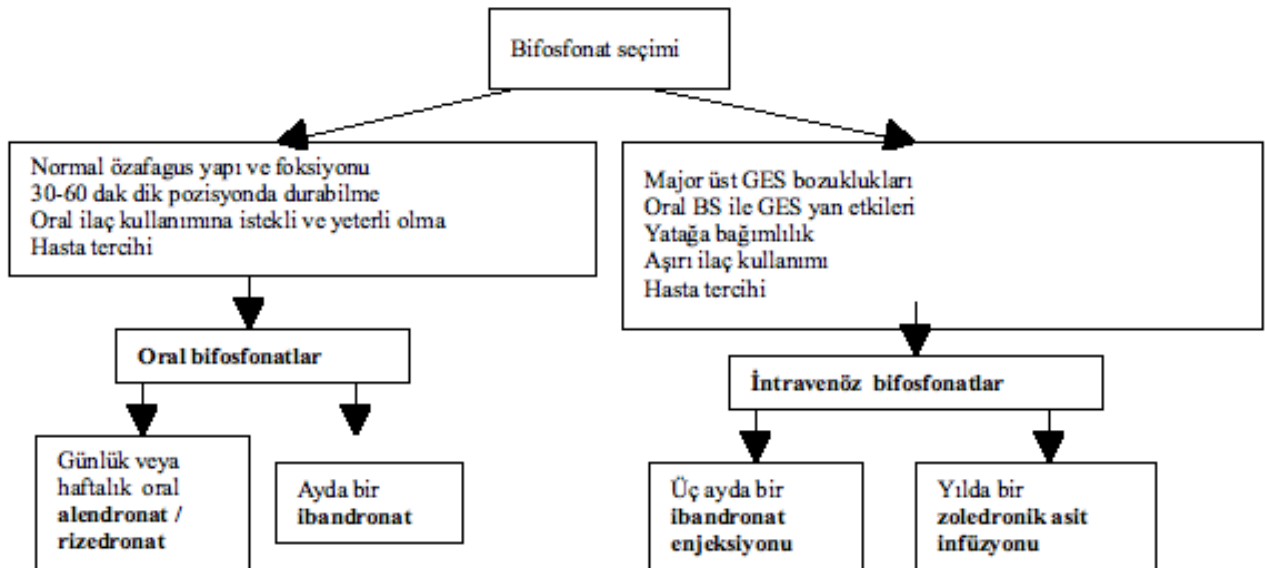
günlük dozla karşılaştıran kırık verisi bulunmamaktadır.

Randomize, kontrollü çalışmaların bir meta-analizi alendronatın osteoporozlu postmenopozal kadınlarda kalça kırıklarını %55 dolayında azalttığını göstermiştir (18). Bu meta-analizde ayrıca kalça kırık riskindeki azalmanın alendronat tedavi grubundaki kemiğe özgü alkale fosfat düzeylerindeki azalma ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.

Risedronat

Postmenopozal osteoporoz, steroide bağlı osteoporoz ve erkek osteoporozunda FDA onayı vardır. Ülkemizde 5mg/gün, 35mg/hafta içeren formları vardır. ABD, Avrupa ve Avustralya'yı kapsayan iki büyük çalışmada vertebra kırığı olan 60'lı yaşların sonlarındaki postmenopozal kadınlarda risedronatın yeni vertebra kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Amerika çalışmasında (85 yaş altı, postmenopozal, en az 1 vertebra kırığı olan 2458 kadın hastada yapılmış randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, 3 yıllık çalışma) günde 5 mg risedronat kullanımıyla nonvertebral kırıklar %39 oranında azalmıştır.^{14,16}.

Risedronatın yaşlı kadınlarda kalça kırık riskine etkisinin araştırıldığı büyük bir çalışmada (Hip Intervention Program-HIP çalışması) iki grup hasta oluşturulmuştur (16). Birinci gruba 70-79 yaşları arasında t skoru değerlerine göre osteoporoz tanısı almış olan 5445 kadın alınmıştır. İkinci gruba ise 80 yaş ve üstü 3886 kadın alınmıştır. İkinci gruptaki kişilerde ya femur boynunda düşük KMY mevcuttur ya da KMY değerlerine bakılmaksızın kalça kırığı için en az bir iskelet dışı risk faktörü olması gerekmektedir. Hastalar 3 yıl boyunca ya risedronat, ya da plasebo almışlardır. Birinci grupta (70-79 yaşları arasında t skoru değerlerine göre osteoporoz tanısı



Şekil 3 : Bisfosfonatların oral ve İV kullanım tercihleri¹¹

Tablo 1: Tedavi ile vertebral kırık insidansı(3 yıllık kırık sonlanım çalışmaları) (4,14) (Boonen et al 2005¹⁴ den modifiye edilmiştir)

İlaç Çalışma adı (olgu sayısı)	Çalışmacılar	Kırık insidansı (%)		Tedavi etkinliği RR	P değeri
		plasebo	aktif		
Alendronat					
FIT VFA (2,027)	Black et al 1996¹⁰	15.0	8.0	0.53 (0.41, 0.68)	<0.001
FIT CFA (4,432)	Cummings et al 1998¹¹	3.8	2.1	0.56 (0.39, 0.80)	0.002
Rizedronat					
VERT-NA (2,458)	Harris et al 1999¹²	16.3	11.3	0.59 (0.42, 0.82)	0.003
VERT-MN (1,226)	Reginster et al 2000¹³	29.0	18.1	0.51(0.36, 0.73)	<0.001
Ibandronat					
BONE (2,946)	Chesnut III et al 2004¹⁵	9.6	4.7	0.38 (0.25, 0.59)	0.0001
Zoledronik asit					
HORIZON-PFT (7,765)	Black et al 2007⁹	10.9	3.3	0.30(0.24, 0.38)	<0.001

almış olan kişilerde) risedronat kullanımı kalça kırık riskinde eğer kişilerde sadece düşük kemik kütlesi söz konusuysa %40 dolayında, düşük KMY yanı sıra daha önceden vertebral kırığı da varsa %60 dolayında azalma ile sonuçlanmıştır. İkinci grupta (primer olarak iskelet dışı risk faktörlerine göre seçilmiş grup) ise risedronat kullanımı kalça kırık riskinde azalma ile sonuçlanmamıştır. Risedronat tedavisi ile vertebral kırık riskinde azalma daha tedavinin 6. ayından itibaren istatistiksel olarak anlamlıdır.

Günlük ve aralıklı oral ibandronatın kırıklar üzerindeki etkinliği BONE (the iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) çalışmasında araştırılmıştır (17,18). Hastalar randomize edildikten sonra ya 2,5 mg/gün ibandronat, ya her üç ayın ilk 24 gününde gün aşırı 20 mg ibandronat, ya da plasebo tedavi almışlardır. Günlük ve aralıklı uygulama ile yeni morfometrik vertebral kırıkları sırasıyla %52 ve %50 oranında azalmıştır. Yüksek riskli hastaları içeren bir alt grupta (femur boyun T-skor

Tablo 2: Tedavi ile nonvertebral kırık insidansı (4,15) (3 yıllık kırık sonlanım çalışmaları (Boonen et al 2005¹⁵ den modifiye edilmiştir)

İlaç Çalışma adı (olgu sayısı)	Çalışmacılar	Kırık insidansı (%)		Tedavi etkinliği RR	P değeri
		plasebo	aktif		
Alendronat					
FIT VFA (2,027)	Black et al 1996¹⁰	14.7	11.9	0.80 (0.63, 1.01)	0.063
FIT CFA (4,432)	Cummings et al 1998¹¹	13.3	11.8	0.88 (0.74, 1.04)	0.130
Rizedronat					
VERT-NA (2,458)	Harris et al 1999¹²	8.4	5.2	0.60 (0.39, 0.94)	0.020
VERT-MN (1,226)	Reginster et al 2000¹⁴	16.0	10.9	0.67 (0.44, 1.04)	0.063
HIP (9,331)	McClung et al 2001¹⁶	11.2	9.4	0.80 (0.70, 1.00)	0.030
Ibandronat					
BONE (2,946)	Chesnut III et al 2004¹⁴	8.2	9.1	1.11 (0.83, 1.48)	Uygun değil
Zoledronik asit					
HORIZON-PFT (7,765)	Black et al 2007⁹	10.7	8.0	0.75 (0.64, 0.87)	<0.001

Ibandronat
2,5 mg/gün tb veya da bir kez (her ayın aynı tarihinde) 150 mg/ay tb şeklindedir. Her 3 ayda bir 3 mg IV ibandronat uygulaması da osteoporoz tedavisi için onay almıştır.

<-3,0 SD) nonvertebral kırık insidansı %69 azalmaktadır. Bazı veri-tabanlarını inceleyerek, osteoporoz tedavi ajanlarını kullanmakta olan hastaları (ibandronat=7345 kişi, alend-

ronat= 35,865 kişi, risedronat= 20,972 kişi) retrospektif olarak değerlendiren VIBE (Evaluation of Ibandronate Efficacy) çalışmasında, gerçek-yaşam klinik ortamında aylık ibandronat veya haftalık bisfosfonat tedavisi almakta olanlarda 12. aydaki kalça kırık veya nonvertebral kırık riskinin benzer olduğu gösterilmiştir¹⁸. Vertebra kırık riskinin ise ibandronat kullananlarda daha düşük oranda olduğu da vurgulanmıştır.

Zoledronik Asid

Zoledronik asidin postmenopozal osteoporozlu kişilerde vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarının engellenmesinde etkinliğini gösterilmiştir ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde onay almıştır. Ayrıca osteoporotik kalça kırığı sonrasında yeni gelişecek kırıkların engellenmesinde FDA onayı almış olan tek ajandır. Zoledronikasidyılda 1 kez, 5mg (100ml solüsyon içinde) dozda intravenöz olarak ofis ortamında 15 dakika içinde uygulanır.

Zoledronik asidin postmenopozal osteoporozda etkinliğini saptamak amacıyla yapılan HORIZON-PFT çalışmasında 3881 hastaya başlangıç, 12 ve 24 aylarda zoledronik asid uygulaması yapılmıştır. Hastalar 3 yıl boyunca izlenmişler ve plasebo grubu ile karşılaştırılmışlardır^{10,16}. Bu çalışmada primer son nokta olarak yeni vertebra kırığı ve kalça kırığı alınmıştır. Zoledronik asit grubunda morfometrik vertebra kırığı riski 3 yıl içinde %70, kalça kırığı riski %41 azalmıştır.

HORIZON Yenilenen Kırık Çalışmasına ise son 3 ay içinde osteoporotik kalça kırığı nedeniyle cerrahi işlem yapılmış, yaş ortalaması 74,5 olan kişiler alınmış ve primer hedef olarak yeni klinik kırık geçirme oranları göz önünde tutulmuştur¹⁹. Zoledronik asit uygulanan grupta yeni klinik kırık geçirme riski plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama 19 ay içinde %35 azalmıştır. Zoledronik asit uygulaması mortalite oranını da %28 azaltmıştır.

Çalışmanın yeni analizleri maksimum etki için zoledronik asidin kalça kırığından en az 6 hafta sonra uygulanması gerektiğini göstermektedir. Yılda tek doz olarak 15 dakika IV infüzyon ile verilmesi, hasta uyumunu arttıracığı ve etkinliği pekiştireceği için önemli bir avantaj sayılabilir.

Bifosfonatlarla görülen yan etkiler

Bifosfonatlar genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan oral BS lar ile üst gastroentestinal sistem (GES) yan etkileri, akut faz reaksiyonu, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi, kas iskelet sistemi ağrıları, çene osteonekrozu ve göz şikayetleri olabilir. Onkolojide ve osteoporoz tedavisinde kullanılan IV BSler ile üst

GES şikayetleri dışında yukarıda sayılan yan etkilerin hepsi görülebilir. Pamidronat ve zoledronik asit ile renal toksisite görülebilmektedir. Deri lezyonları, oral ülserasyonlar, hepatit ve özafagus kanseri ile ilgili bazı olgular bildirilmiştir. Atrial fibrilasyon ve femur diafizi atipik kırıkları ile bifosfonat kullanımı ilişkisi çok kesin değildir. Genel olarak IV BSler oral BSlere göre daha güçlüdür ve bifosfonatlarla ilişkili yan etkilerin şiddeti doza ve güçlerine bağlıdır.^{1,5,6,21}

Üst GES üzerine etkileri sıktır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan oral bifosfonatların alınmasından sonra bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü ve dispepsi bildirilmiştir. Bu yan etkiler bifosfonatların GES üst traktüsünün mukozal iritasyonundan kaynaklanmaktadır. Düzgün kullanım ile (sabah aç karnına 200 ml su ile ilacın alınması, sonrasında en az 30 dak gıda alınmaması ve dik pozisyonda durulması) bu yan etkiler azaltılabilir. Oral bifosfonatlar yanma, dispepsi, özafagal reflü, akalazya gibi özafagus motilitesini bozan hastalıklar, hiatus hernisi gibi durumlarda kullanılmamalıdır^{1,2, 3,5, 20}

Renal toksisite oral bifosfonatlarla çok nadirdir. Genellikle kreatinin klirensi < 30 ml/dak olan kronik böbrek hastalıklarında bifosfonat kullanılmamalıdır. Zoledronik asit ve 3ayda bir ibandronat IV kullanımı öncesinde ve sonrasında renal fonksiyonların takibi önerilmektedir.^{1,2,3,20}

Çene osteonekrozu, kanser hastalarında yüksek doz IV pamidronat veya zoledronik asit kullanımında görülebilmektedir. Oral veya IV bifosfonatla tedavi edilen osteoporotik hastalarda çok düşük oranda (1/ 20000- 1/ 100000) görülebilmektedir ve bifosfonat tedavisi ile ilişkisi gösterilememiştir. Multibl miyelom ve metastatik meme kanserlerinde metastazların tedavisi için kullanılan yüksek doz bifosfonatlarla bu yan etki daha fazla görülmüştür. Çene osteonekrozu ve bifosfonat tedavisi arasında nedensel bir ilişki gösterilememiştir. Osteoporotik hastalarda çene osteonekrozu gelişme riski komorbit hastalıkların (kanser, kemoterapi, ağır periodental hastalıklar, AIDS ağır immunsupresyon) varlığında artmaktadır. Genel önlem olarak bifosfonat kullananlarda dental cerrahiden 3 ay önce bifosfonatların kesilmesi ve ağız doku ve mukozası iyileştikten sonra tekrar ilaca başlanması önerilmektedir.^{1, 2, 5,6, 20,21,22}

Özellikle IV bifosfonatlarla bazen titremenin de eşlik ettiği ateş, kemik ve kas ağrısı, miyalji, yorgunluk ve halsizlik gibi gribe benzer semptomlarla seyreden akut faz reaksiyonu (AFR) görülebilmektedir. AFR doza bağımlıdır ve aminobifosfonatların ilk infüzyonundan sonra görülür ve

ilacın daha sonraki uygulamalarında görülmesi nadirdir. İnfüzyondan 28-36 saat sonrasına kadar devam edebilir ve 2-3 günde geçer . Hastaların % 10 unda görülür, infüzyon öncesi asetaminofen kullanımı ile engellenebilir. Bu tipik AFR, İV kullanılan aminobifosfonatlar ile (pamidronat, zoledronik asit ve ibandronat) görülmektedir. Hafif ve orta derecede AFR aylık veya haftalık olarak kullanılan oral BS ile de tedavi başlangıcında görülebilmektedir. NonaminoBS ler (editronat, tiludronat, klodronat) ile bu yan etki görülmemektedir.^{1,2,4,20}

Bifosfonatlarla gözde görülen en sık yan etki konjunktivit, özel bir tedavi gerektirmez ve tedaviye devam edilmesine rağmen iyileşir. Nadiren nosteroid antienflamatuvar bir göz damlası önerilir. Göz kapağı ödemi, optik veya retinobulber nörit, periorbital ödem, kranial sinir felci ve pitoz bildirilmiştir. Bifosfonat tedavisi sırasında nadiren bildirilen üveit ve sklerit gibi ciddi oküler etkiler tedavinin kesilmesini gerektirebilir.^{1,2,4,20}

Bifosfonat tedavisi başlangıcında hipokalsemi görülebilir. Normal şartlar altında bu hipokalsemi bifosfonat tedavisi devam ederken düzelmektedir. Oral bifosfonat tedavisinden sonra semptomatik hipokalsemi görülmesi çok sık değildir ve genellikle tedavi başlangıcından haftalar sonra ortaya çıkar. Daha güçlü BSLar, oral BS lardan daha sık semptomatik hipokalsemiye neden olurlar ve infüzyondan sonra günler içinde başlar. Proflaktik D vit ve kalsiyum takviyesine rağmen değişik malign durumların zoledronik asit ile tedavi edildiği olguların % 8 inde semptomatik hipokalsemi ve hipomagnezemi görülmektedir. Ciddi BSLara bağlı gelişen hipokalsemi için daha önceden var olan hipoparatiroidi, kronik BS tedavisinde olan bir hastada tiroidektomi sırasında paratiroid disfonksiyonu gelişimi, D vit eksikliği ve renal yetmezlik önemli risk faktörleridir. BS tedavisi başlamadan 2 hafta öncesinde D vit ve kalsiyum takviyesi ile BS bağlı gelişen hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi önlenir veya azaltılabilir.^{1,2,4,20}

Ciddi kas iskelet sistemi ağrıları, BS tedavisi başlanmasından günler aylar veya yıllar sonra başlayabilir. Bazı hastalar

ilaç kesilmesinden sonra semptomların tamamen geçtiğini ifade ederken, bazıları yavaş ve tam olmayan düzelmeden söz etmektedir

Etkilerinin yanı sıra, kemik gücü üzerinde, kemik döngüsü ve yeniden yapılanmayı değiştirmesi, mikrohasar/birikim değişikliği yapması nedeniyle bifosfonatların kemik doku mineralizasyonunda değişikliğe neden olması mümkündür. Kemik dokuya mineral eklenmesi çift etkiye sahiptir. Çok fazla mineral osteopetroziste olduğu gibi, kemikte kırılabilirliği artırır. Çok az mineral kemikte yumuşamaya neden olur (örn.osteomalazi). İnsan iskeletinde ideal mineralizasyonun ne kadar olduğu bilinmemektedir. Bu güne kadar yüksek doz ibandronat verilen hayvan modellerinde ve bifosfonat kullanımı ile insan verilerinde, ya mineralizasyon artışı ya da daha homojen doku mineralizasyonu hakkında kesin veri yoktur. Son zamanlarda uzun süre alendronat kullanımı sonrası hastalarda fragilite kırıklarının bildirilmesi, yeniden yapılanma(remodeling) baskılanması ile kemik kırılabilirliği oluşmakta sorusunu akla getirmektedir. Bildirilen 9 olgunun 2 sinde eşlik eden steroid kullanımı, 3 olguda da östrojen tedavisi saptanmıştır. Bu olgulardan sadece 4 olgunun tek başına alendronat tedavisinde olduğu saptanmıştır. Bu kırıkların sıklığı 2.5/ 100 000 kişi/yıl olarak bildirilmektedir. Düşük enerjili femur diafiz kırıkları olan kişilerde, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı veya romatoid artrit nedeniyle kronik steroid kullanımı, aynı tarafta kalça veya dizde ciddi osteoartrit gibi bir veya daha fazla predispozan faktör bulunmuştur. Bu kırıklar genellikle basit, transvers veya oblik , bilateral olabilmekte, kırık öncesi prodromal ağrı olmakta ve kötü iyileşme göstermektedir.^{1, 23,23, 24}

İlk olarak Horizon çalışması sırasında İV BS olan zoledronik asidin atrial fibrilasyona yol açtığından söz edilmiştir. BS ile atrial fibrilasyonun tüm vakalarda olmasa da cidiyet sıklığı, diğer nedenlerden dolayı atrial fibrilasyona meyilli hastalarda olayı hızlandırmasına bağlanmıştır. BS tedavisi ve atrial fibrilasyon arasındaki bu ilişki nedeniyle Atrial fibrilasyon gelişimine neden olabilecek faktörler varlığında veya geçirilmiş atrial fibrilasyon hikayesi varsa klinisyenlerin BS reçetelerken dikkatli olması önerilmektedir.^{9,12,22,25,26}

KAYNAKLAR

1. Miller PD: Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of osteoporosis; In Marcus R . Feldman D, Nelson DA. Rosen CJ (Eds) Osteoporosis 3.Ed vol 2 ch 74 , Elsevier American Pres, San Diego USA 2008, p 1725 – 1741
2. Reid IR: Emerging Issues With Bisphosphonates, Rheum Dis Clin N Am 32 (2006) 691–702
3. MacLean C, Newberry S. Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, et all: Systematic Review: Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis Ann Intern Med. 2008;148:197-213
4. Bock O, Felsenberg D: Bisphosphonates in the mana-

- gement of postmenopausal osteoporosis – optimizing efficacy in clinical practice *Clin Interv Aging*. 2008 June; 3(2): 279–297.
5. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
 6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J.-Y, Borgstrom F, Rizzoli R on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women *Osteoporos Int* (2008) 19:399–428
 7. Grey A, Reid I.R. Differences between the bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006;2(1) 77– 86
 8. Cole RE, Harris ST Preventing Nonvertebral Osteoporotic Fractures With Extended-Interval Bisphosphonates: Regimen Selection and Clinical Application *Medscape JMed*. 2009; 11(1): 12
 9. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–22
 10. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet*. 1996;348:1535–41.
 11. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998; 280:2077–82
 12. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA*. 1999;282:1344–52
 13. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int*. 2000;11:83–91
 14. Boonen S, Laan RF, Barton IP, et al. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int*. 2005;16:1291–8
 15. Chesnut CH, III, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1241–9.
 16. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med*. 2001;344:333–40.
 17. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1838–46
 18. Harris ST, Reginster JY, Harley C, Blumentals WA, Poston SA, Barr CE, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: The eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone* 2009 Jan 9. [Epub ahead of print].
 19. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD for the Horizon Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;1;357(18):1799-809.
- 20. Papapetrou P D :** Bisphosphonate-associated adverse events *Hormones*; 2009, 8(2):96-110
21. Font RG, García ML, Martínez JM: Osteochemonecrosis of the Jaws due to Bisphosphonate Treatments. *Update Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 May1;13(5):E318-24.
 22. Rizzoli R, Burlet N Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D et al: Osteonecrosis of the jaw and biphosphonate treatment for osteoporosis; doi 10166/j.bone.2008.01.003
 23. Odvina CV, Levy S, Rao S , Zerwekh J E Sudhaker Rao D: Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Mar 19. [Epub ahead of print]
 24. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S , Chang CC ,Edobor-Osula F, Steele B, van der Meulen MCH, Lorich DG , Lane JM : Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study *Osteoporos Int* 2009 20:1353–1362
 25. Heckhert SR, Li G, Cummings SR, et al, Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008;168: 826-831.
 26. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al, Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336: 813-816.