

POSTMENOPAZAL OSTEOPOROZDA TEDAVİ MODALİTELERİ

Bülent TIRAŞ, Çağatay TAŞKIRAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Osteoporoz düşük kemik yoğunluğu ve skeletal mikromimarinin bozulması sonucu global olarak kemik fragilitésinin artması ve minimal travma ile kırıkların oluşması ile karakterize bir durumdur. Günümüzde osteoporozla ilgili kırıklar önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Kırık sonrası ciddi oranda artan morbidite ve hatta mortalite dikkatlerin temel fizyopatolojiye, önlemeye yönelik çalışmalara ve etkin tedavi modaliteleri geliştirmeye odaklanmasına neden olmuştur. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde birçok değişik yöntem kullanılmaktadır. Hormon replasman tedavisindeki (HRT) son yıllardaki değişim non-HRT tedavilerin önemini daha da arttırmaktadır. Bu makalede özellikle prospektif randomize çalışmaların ışığında uygulanmakta olan tedavi seçenekleri değerlendirilerek, bu önemli sağlık sorununun çözümünde bilimin nerede olduğu, ve önümüzdeki yıllardaki projeksiyonu yansıtılmaya çalışılmıştır. Postmenopozal hastada tedavi seçimi hastanın yaşına, risk faktörlerine, diğer hastalıklarına göre bireyselleştirilmelidir. Erken menopozal hastalarda vazomotor semptomu olanlarda HRT kullanılabilir. Hormonal tedavilerle bifosfanatların karşılaştırıldığı çalışmalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. HRT'ye bifosfanat eklenmesinin genel olarak anlamlı bir ek yarar sağlamadığı gösterilmiş olmakla beraber bazı çalışmalarda pozitif etkinin olduğu da belirtilmektedir. Menopozal semptomlar geçtikten sonra T skoru -2'nin altında ancak osteoporozu olmayan hastalarda raloksifen iyi bir alternatif olarak önümüze çıkmaktadır. Kırığı önlemede etkin seçenekler bifosfanatlar, strontium ranelat ve PTH olup PTH'nun güvenlik sınırı belirlenene kadar uzun süreli kullanılmaması uygun olacaktır. Stronsiyumla ilgili ilk çalışmalarda oldukça iyi sonuçlar elde edilmiş olup yan etki profilinin de düşük olması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Bifosfanatlar etkinlikleri ve üzerinde yapılmış çalışmaların çokluğu ile günlük kullanımda önemli bir yere sahiptir. Kalsitonin orta şiddetli osteoporozda ve de özellikle ağrılı kırığı olan hastalarda önemli bir ilaçtır. Hastalara kalsiyum ve D vitamini desteği yapılmalı, uygun diyet ve egzersiz programı düzenlenerek farmakolojik tedaviye yardımcı olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: osteoporoz, menopoz, tedavi

SUMMARY

Running title: Treatment of postmenopausal osteoporosis.

Osteoporosis is characterized with low bone mass and deterioration of skeletal microarchitecture. It leads to a fragile bone and increased risk of fracture by minimal trauma. Today, osteoporotic fractures have become a major health concern. Therefore many different studies have been organized to enlighten basic pathology, and to investigate efficient therapeutic modalities. The change in the prescription attitudes in postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) increased the value of non-HRT therapies. The purpose of this review is to evaluate all therapeutic modalities which could be used in this setting by analyzing prospective randomized studies. By a general scope of view, the choice of treatment should be individualized with respect to age, risk factors, and concomitant disorders. In early menopause HRT can be used for women with severe vasomotor symptoms if there is no

Yazışma adresi: M. Bülent TIRAŞ, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 06502, Beşevler/ ANKARA
Tel: (0312) 223 66 55
Fax: (0312) 466 06 18
e-mail: btiras@tr.net

Alındığı tarih: 20. 06. 2005, kabul tarihi: 12. 09. 2005

contraindication. Since no difference was noted between HRT and bisphosphonates, there is no need to combination regimens. After vasomotor symptoms are subsided, raloxifene can be used to the patients who have T score of below -2 without non-vertebral fracture. It is obvious that the most efficient therapies to prevent new osteoporotic fractures are bisphosphonates, strontium ranelate, and parathyroid hormone (PTH). PTH should not be used longer than 24 months. The first two large series showed that strontium ranelate prevents fractures very effectively. In addition the side effects of this unique medication is not higher than placebo which is one of the major advantage of it. Many series identified the important role of bisphosphonates in the prevention of osteoporosis related morbidities. Calcitonin has a role in patients having pain. Daily calcium and vitamin D supplement should be recommended to all patients, and diet and exercise programmes should be organized.

Key words: osteoporosis, menopause, therapeutic modalities

GİRİŞ

Osteoporoz düşük kemik yoğunluğu ve skeletal mikromimarinin bozulması sonucu global olarak kemik fragilitésinin artması ve minimal travma ile kırıkların oluşması ile karakterize bir durumdur. Postmenopozal osteoporozun en önemli hormonal nedeni estrojen eksikliğidir. Her ne kadar total kemik kitlesi, beslenme alışkanlıkları ve ekzersiz gibi hastaya ait nedenler olmakla beraber özellikle bu süreçteki estrojen eksikliği osteoporoz oluşumuna ciddi bir ivme katmaktadır. Bu temel fizyopatolojik değişimi göz önüne alarak ilk defa 1948 yılında Albright ve Reifenstein osteoporozu menopozal estrojen kaybı ve yaşın getirdiği değişim olarak iki gruba ayırmış, daha sonra bu konsept genişletilerek estrojen yoksunluğuna bağlı trabeküler kemik kaybıyla karakterize tip I osteoporoz; ve trabeküler ve kortikal kemik kaybına dayanan ve diyetle kalsiyum alımı, vitamin D, intestinal absorpsiyon, böbrekten atılım-geri emilim, paratiroid hormon gibi birçok etmene dayanan tip II osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır^(1,2). Günümüzde osteoporozla ilgili kırıklar önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Kırık sonrası ciddi oranda artan morbidite ve hatta mortalite dikkatlerin temel fizyopatolojiye, önlemeye yönelik çalışmalara ve etkin tedavi modaliteleri geliştirmeye odaklanmasına neden olmuştur. Özellikle genel sağlık sorunlarının daha iyi tedavisi ve genel hayat yaşının yükselmesi nedeniyle artan yaşlı populasyon oranı osteoporozu çağımızın güncel ve önemli bir sorunu haline getirmiştir^(3,4). Yapılan bir değerlendirmede kalça kırığı hasta sayısının her yıl anlamlı oranlarda artarak 2050 yılında yıllık 6 milyon gibi ciddi bir rakama ulaşması öngörülmektedir⁽⁵⁾. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde birçok değişik yöntem kullanılmaktadır. Özellikle tarama, önleme,

tedaviye başlama kriterleri ve hangi modalitenin kullanılacağı ciddi tartışmalara neden olmaktadır. Kemiğin yoğunluğunun yanında (BMD), turnover ve kemik kalitesi kavramları hızla gelişmekte ve tedaviler de bu temeller üzerine oturmaktadır. Hormon replasman tedavisindeki (HRT) son yıllardaki değişim non-HRT tedavilerin önemini daha da arttırmaktadır. Bu makalede özellikle prospektif randomize çalışmaların ışığında uygulanmakta olan tedavi seçenekleri değerlendirilerek, bu önemli sağlık sorununun çözümünde bilimin nerede olduğu, ve önümüzdeki yıllardaki projeksiyonu yansıtılmaya çalışılacaktır.

TEDAVİ MODALİTELERİ

Kalsiyum ve D Vitamini

Kalsiyum diyetle alınan besinler arasında en önde gelen ve osteoporozu önlemede etkisi gösterilmiş bir elementtir. Genel olarak toplumda yeterli kalsiyum alımının olmaması tedavide özellikle diğer farmakolojik ajanların yanında alınmasını gerektirmektedir. Kemik kaybını yaşlılarda ve de özellikle düşük kalsiyum alımı olanlarda azaltmaktadır⁽⁶⁻⁸⁾. Günde 500-1500 mg dozunda hafif gastrointestinal semptomlar yapabilmekle beraber güvenlidir. Biyoyararlanımı yemeklerle alındığında en üst düzeye çıkmaktadır. Değişik formları olmakla beraber bunların klinik sonuçlara önemli bir etkisi izlenmemektedir^(9,10). Cumming ve ark.⁽¹¹⁾ hem gözlemsel hem de klinik çalışmaları değerlendirdiklerinde çelişkili sonuçlar saptamışlar ve özellikle gözlemsel çalışmalarda yantutuculuğun fazla olduğunu belirtmişlerdir. Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG) tarafından yapılan literatürdeki en kapsamlı meta analize 15 çalışma dahil edilmiş ve toplam 953 kalsiyum

kullanan 1806 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Vertebral kırıkları değerlendiren 5 çalışmada RR 0.77 (%95 CI, 0.54-1.09), nonvertebral kırıkların değerlendirildiği 2 çalışmada RR 0.86 (%95 CI, 0.43-1.72), total vücut BMD'sinde %2.05'lik bir artış (%95 CI, 0.24-3.86), lumbar vertebradaki BMD artışını değerlendiren 9 çalışmada ortalama 1.66'lık bir artış (%95 CI, 0.92-2.39) saptanmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde tek başına kalsiyumun BMD üzerinde hafif arttırıcı bir etkisi saptanmış olup vertebral kırıklarda azalma yönünde bir trend tespit edilmiştir. Ancak nonvertebral kırıklarla ilgili olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır⁽¹²⁾.

D vitamini postmenopozal osteoporoz tedavisinin özellikle eksikliği bulunan bölgelerde ve hastalarda önemli bir bileşenidir. Chapuy ve ark.'nın yaptığı ve bakım evlerinde yaşayan 3270 yaşlı kadını içine alan bir çalışmada 3 yıl boyunca 1200 mg/gün kalsiyum ve 800 IU/gün D vitamini verildiğinde kalça kırıklarında %29 azalma saptanmıştır^(13,14). Ancak 2578 sağlıklı hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada 3.5 yıl boyunca kalsiyum ve D vitamini verilmesinin kalça kırığı üzerinde pozitif bir etkisi saptanmamıştır⁽¹⁵⁾. ORAG çalışmasında 25 çalışma meta analiz için uygun bulunmuş ve değerlendirme kapsamına alınmıştır. Vertebra kırıklarında standart D vitamini ile RR 0.33 (%95 CI, 0.01-8.05), hidroksile formu ile ise 0.64 (%95 CI, 0.44-0.92) olarak bulunmuştur. Diğer tüm nonvertebral kırıklar içinse bu değerler sırası ile 0.78 (%95 CI, 0.55-1.09) ve 0.87 (%95 CI, 0.29-2.59) olarak tespit edilmiştir. Tüm vücut BMD'sindeki artış ise standart form için %0.40 (%95 CI, -0.25-1.05), ve hidroksile için %2.06'dır⁽¹⁶⁾. Çalışmalar genel olarak incelendiğinde toplumlar arası farklılıkların öne çıktığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle kesin sonuçlara varmak bugün için zor olmakla beraber vertebral kırıkları azalttığı, ancak nonvertebral kırıklar için etkisinin tartışmalı olduğu görülmektedir. BMD artışı yönünden hidroksile form önemli bir avantaja sahiptir.

Bifosfanatlar

Bifosfanatlar stabil bir pirofosfat analogu olup oksijen bağı bir karbon atomu ile yer değiştirdiğinden alkalın fosfataz ile hidrolize karşı rezistan hale gelmiştir. Kemikte hidroksiapatite bağlanarak osteoklastların sayısını ve aktivitesini azaltarak rezorpsiyonu inhibe ederler⁽¹⁷⁾. İki mekanizma yolu ile etkilerini gösterirler. Etidronat gibi ilk jenerasyon ilaçlar ATP gibi yüksek

enerjili fosfat bağına tutunarak metabolizmayı direkt olarak inhibe ederler. Daha etkili nitrojen içeren alendronat ve risedronat gibi ajanlar osteoklast hücre yaşamı için önemli olan mevalonik asit yolunu inhibe ederek etki gösterirler. Bifosfanatların oral biyoyararlanımları %1-3 kadardır ve yiyecek, kalsiyum, demir, kahve ve çay gibi gıdalardan etkilenir. Plazmadan hızla temizlenirler, %50'si kemikte depolanırken diğer bir %50'si idrar yoluyla atılır. Kemikteki yarı ömrü çok uzundur. Gastrointestinal yan etkilerinin dışında güvenli bir ilaç grubudur. Haftalık dozlarında bu etkileri oldukça azdır ve bir gece önce proton pompa inhibitörü kullanımı ile giderilebilmektedir. Ancak yine de hastaların bir kısmı tolere edememekte ve tedaviyi kesmektedir.

1. Etidronat

Geliştirilen ilk bifosfanat olup her 3 ayda bir günde 400 mg dozunda ve 2 hafta boyunca kullanılır. BMD'yi arttırıcı etkisi genelde ilk 2 yılda anlamlı olmakla beraber 3. yıldan sonra bu etkisini kaybetmiştir⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Onüç çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde vertebral kırık için RR 0.63 (%95 CI, 0.44-0.92), nonvertebral için RR 0.99 (%95 CI, 0.69-1.42), ve lumbar BMD'deki artış %4.06 (%95 CI, 3.12-5.00) olarak tespit edilmiştir⁽²¹⁾. Görüldüğü gibi vertebral kırıklarda anlamlı bir azaltıcı etkisi olmakla beraber diğerlerinde bu etkisi gözlemlenmemektedir. Diğer bifosfanatlardan farklı olarak uzun dönem kullanımında kemikte mineralizasyon defektine neden olabilmektedir⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

2. Alendronat

Gerek vertebral gerek nonvertebral kırıkları önlemek amacıyla geliştirilmiş oldukça potent bir bifosfanat olup kemik rezorpsiyonunu maksimum düzeyde inhibe etmesine rağmen kemik mineralizasyonunu bozmamaktadır⁽²²⁻²⁷⁾. Literatürde oldukça fazla sayıda ve önemli hasta sayısı içeren çalışmalar mevcut olup bunların bilimsel değeri yüksek olanlarının dahil edilerek yapılmış olan ORAG meta analizinin sonuçlarını öncelikli olarak değerlendirme kapsamına alacağız. Vertebral kırık riski 5 mg ve üzeri dozlar için hesaplandığında 9360 hasta dahil edilerek yapılan analizde RR 0.52 (%95 CI, 0.43-0.65) olarak bulunmuştur⁽²⁸⁾. Dozlar arasında alt grup analizi yapılmamıştır. Tüm nonvertebral kırıklar içinse 5 mg dozunda RR 0.87 (%95 CI, 0.73-1.02) ve 10-40 mg dozunda ise RR 0.51

(%95 CI, 0.38-0.69) olarak bulunmuştur. Görüldüğü üzere özellikle 10 mg ve üzerindeki dozlarda hem vertebral hem de nonvertebral kırık insidansında ciddi azalma sağlamaktadır. BMD'ye etkisi incelendiğinde benzer tablo orada da karşımıza çıkmaktadır. Beş mg dozunda lumbar vertebrada %5.81'lik bir artış sağlarken, 10-40 mg dozunda %7.48'lik bir artış oluşturmuştur. Kalça için bu değerler sırasıyla 2 yıllık kullanım için %3.37 ve 4.24; 3-4 yıllık kullanım içinse %4.64 ve 5.60'dır. Bu oranlar kullanılarak bir değerlendirme yapıldığında bir morfometrik vertebral kırığı önlemek için düşük risk grubunda 1790 hasta tedavi etmek gerekirken yüksek riskli grupta bu rakam 72'dir. Nonvertebral kırıklar içinse bir kırığı önlemek için yüksek riskli grupta 24 hastayı tedavi etmek gerekmektedir.

Bone ve ark.'nın yayınladığı 10 yıllık alendronat datası önemli sonuçlar içermektedir⁽²⁹⁾. Bu çalışmada 10 yıl boyunca bir kol 5 mg, diğeri 10 mg alendronat kullanmıştır. Bir grup başlangıçta 5 yıl tedavi aldıktan sonra kesilerek sonraki 5 yıl plasebo kullanmıştır. Başlangıçta plasebo kolu olan hastalar ise 5. yıldan sonra çalışmanın değerlendirme kapsamından çıkarılmışlardır. Bu sürede tedavi edici özelliği devam etmiş olup kullanımın kesilmesi ile etkisinde yavaş da olsa bir azalma saptanmıştır. Beşinci yıldan sonra ortaya çıkan yeni morfometrik vertebral kırık oranı ilaçsız grupta %6.6, 5 mg grubunda %13.9 ve 10 mg grubunda %5 olarak bulunmuştur. Bu oranlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gerek total boy kaybı gerekse nonvertebral kırık oranı 10 mg grubunda ilk 3 yıldaki tedavi grubuyla benzer olarak ortaya çıkmıştır, bu da etkisinin bu süre boyunca korunduğunu göstermektedir. Gastrointestinal yan etkiler tüm gruplar arasında farksız olarak tespit edilmiştir. BMD'deki değişimler incelendiğinde 10 mg dozunda 5mg'a oranla daha yüksek olduğu, 5 yıl sonunda kesilen grupta hafif düşme ve tedavi gruplarında son 4 ve 2 yıl süresince de artış olduğu tespit edilmiştir.

Tıraş ve ark.'nın yapmış olduğu prospektif randomize bir çalışmada sadece alendronat, sadece HRT ve alendronat+HRT tedavileri karşılaştırılmıştır⁽³⁰⁾. Çalışmanın sonunda alendronat HRT'ye göre anlamlı oranlarda BMD artışı sağlamıştır. HRT+alendronat kolunda ise hafif bir artış gözlenmiştir. Yazarlar şiddetli olgularda sadece HRT'nin doğru bir seçenek olmadığı sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada kemik turnover marker'ları da değerlendirilmiş olup tüm gruplarda

kemik rezorpsiyonunda azalma saptanmıştır. Haftalık dozun değerlendirildiği bir çalışmada standart 10 mg'lık günlük doz ile haftalık 70 mg ve haftada 2 kez 35 mg dozu karşılaştırılmıştır. Vertebral BMD'de 2 yıl sonunda değişim sırası ile %7.4, % 6.8 ve %7.2; femur boynunda ise %4.3, %4.1 ve %4.3 olarak gözlenmiştir. Bu farklılıklar arasında anlamlı bir varyans saptanmamıştır⁽³¹⁾. Bu çalışmada üst gastrointestinal semptomlar arasında da fark bulunmamıştır. Bir diğer çalışmada ise biyokimyasal marker'ların aynı olduğu ancak midede yanma ve bulantının haftalık dozda daha az olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾.

3. Risedronat

Risedronat üçüncü jenerasyon bifosfanatlerden olup etkinliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Çok uluslu ve 3 yıl süren Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) çalışmasında bilinen vertebral kırığı olan hastalarda yeni kırık oluşumunu önlemedeki etkisi araştırılmış ve sonuçta yeni morfometrik vertebral kırık oluşumu riskini 1. yılda %60, 3 yılda ise %45 oranında azalttığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmaya yapılan eleştirilerde takipten kaçan hasta sayısının %42 gibi yüksek bir oranda olmasının sonuçlara ciddi bir etki yapacağı öne sürülmüştür^(33,34).

Bir diğer önemli çalışmada 70-79 yaş aralığındaki 5445 hasta plasebo ve risedronat kollarına ayrılmış ve kalça kırık oranı plasebo grubunda %3.2 iken tedavi kolunda %1.9 olarak saptanmıştır (RR 0.6; %95 CI 0.4-0.9). Aynı çalışmada 80 yaş üzerinde olup BMD'sine bakılmaksızın kalça kırığı yönünden en az bir riski olan 3886 hasta plasebo ve tedavi kollarına randomize edilmiş ve 3 yıllık takip sonunda iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Buna dayanarak yazarlar BMD'si düşük olmayan olgularda risedronatın kırık riskini önlemede etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın önemli bir diğer bulgusu da plasebo ve tedavi kollarında gastrointestinal yan etki ve diğer genel yan etkiler yönünden bir fark saptanmamış olmasıdır⁽³⁵⁾.

ORAG tarafından yapılan meta analizde vertebral kırıklara etkisi 5 çalışma ve 2604 hasta üzerinden değerlendirilmiş ve sonuçta RR 0.64 (%95CI, 0.54-0.77) olarak bulunmuştur (36). Nonvertebral kırıklar içinse 7 çalışma ve 12958 hasta üzerinden yapılan analizde RR 0.73 (%95 CI, 0.61-0.87) olarak tespit edilmiştir. BMD'yi artırma oranları değerlendirildiğinde günlük 5 mg dozunda lumbar vertebrada 2138

hastada %4.54'lük (%95 CI, 4.12-4.97), ve femur boynunda 2337 hastada 2.75'lik (%95 CI, 2.32-3.17) bir artış sağladığı saptanmıştır. Bu değerler 2.5 mg dozu için yine anlamlı olmakla beraber 5 mg dozunun oldukça altında kalmıştır.

Haftalık dozun değerlendirildiği prospektif randomize bir çalışmada 1127 hasta 5 mg günlük doz ile 35 ve 50 mg'lık haftalık dozlara randomize edilmiştir. İki yıl sonunda gerek etkinliğin gerek yan etkinin aynı olduğu belirtilmiştir⁽³⁷⁾. Bir diğer çalışmada 5 mg günlük tedavi alan 480 hasta ile 35 mg haftalık doz kullanan 485 hasta vertebral kırık yönünden karşılaştırılmış olup 1 yılın sonunda anlamlı bir fark görülmemiştir⁽³⁸⁾.

4. İbandronat

İbandronat FDA tarafından yeni onaylanmış olup çift-kör bir çalışmada 2946 osteoporotik kadına iki değişik şekilde verilerek vertebral kırıklar üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Birinci gruba günlük 2.5 mg, ikinci gruba ise 24 gün boyunca birer gün aralıklarla 20 mg sıklık rejim uygulanmıştır. Üçüncü grup hastalara ise plasebo verilmiştir. İlk grupta %62, ikinci grupta ise %50 oranında vertebral kırık oranlarının azaldığı saptanmıştır⁽³⁹⁾.

Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler)

Raloksifen bir benzodiazepene olup estrojen reseptörüne kemikte agonist, uterus ve memede ise antagonist etki göstermektedir. Genel olarak literatür değerlendirildiğinde hasta sayılarının çeşitli çalışmalarda fazla olmadığı, ancak The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) çalışmasında oldukça ciddi bir rakama ulaştığı görülmektedir⁽⁴⁰⁾. Bu çalışmaya 7705 hasta dahil edilmiş olup plasebo, 60 mg ve 120 mg raloksifen gruplarına randomize edilmişlerdir. Tüm hastalara günlük 500 mg kalsiyum ve 400-600 IU D vitamini desteği sağlanmıştır. Vertebral kırık oranında 1. yıl sonunda %68 (RR 0.32, %95 CI, 0.13-0.79), 3. yılda %55 (RR 0.45, %95 CI, 0.29-0.71) azalma saptanmıştır. Daha önceden kırığı olan grupta ise %30 azalma izlenmiştir. Üç yıl sonunda daha önce kırık olmayanlarda 2 ve üstü kırık görülme oranında %93 azalma saptanmıştır. Orta-yüksek şiddette (>%25) vertebral yükseklik kaybıyla giden kırık oranında %61 azalma görülmüştür. Dört yıl sonunda ise lomber vertebra BMD'sinde %2.6'lık ve femur boynunda %2.1'lik bir artış izlenmiştir. Osteoporoz olgularının

dışında osteopenili grup incelendiğinde yeni vertebral kırık oluşum oranının %70 azaldığı görülmüştür. Bu da bu grupta özellikle değerleri osteoporoz sınırına yakın veya risk faktörü içeren hastalarda önlemedeki önemine işaret etmektedir. Nonvertebral kırıklarda ise istatistiki anlamlı bir azaltıcı etkisi gösterilememiştir. Bu da yaşlı şiddetli osteoporozlu olgularda kullanımını sınırlamaktadır. Literatür değerlendirildiğinde ve meta analizler incelendiğinde toplam hasta sayısının ve sonuçların asıl belirleyicisi bu çalışma olduğundan bunlarla ilgili data ayrıca verilmeyecektir.

Kalsitonin

Kalsitonin tiroid C hücrelerinden üretilen peptid yapıda bir hormondur. Osteoklastik kemik remodelling prosesini inhibe ederek etkisini göstermektedir. Salmon kalsitonin oldukça potent olup Paget hastalığının tedavisinde ve malign hiperkalsemiye kullanılır. Önceleri enjektabl olarak kullanılmakta iken günümüzde nazal formu geliştirilmiş olup daha kolay bir farmasötik form olarak kullanıma girmiştir. Önemli özelliklerinden birisi akut vertebral kırıklarda görülen analjezik etkisidir^(41,42). National Osteoporosis Foundation tarafından HRT kullanılmayan ve bifosfanatları tolere edemeyen hastalarda kullanımı uygun görülmüştür⁽⁴³⁾.

Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF) çalışmasında 1255 osteoporotik hasta plasebo, 100, 200, ve 400 IU'lık dört ayrı gruba randomize edilmişlerdir. Tüm hastalara günlük 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini ek olarak verilmiştir. 200 IU dozu ile vertebral yeni kırık oluşumunda %30 azalma tespit edilmiştir. Daha önceden 1-5 adet kırığı olanlarda yeni kırık oluşumunda %36 azalma saptanmıştır. Uzun dönem değerlendirmesi yapıldığında 3-5 yıl arasında kırık oranındaki azalma miktarının sabit olduğu ve etkisinin sürdüğü izlenmiştir. Kalça kırığı oranında azalma görülmekle beraber bu oran istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada değerlendirilen diğer dozlar olan 100 ve 400 IU dozunda hiçbir bölgedeki kırık için anlamlı bir etki bulunmamıştır⁽⁴⁴⁾. Otuz çalışmanın değerlendirmeye alındığı meta analizde vertebral kırıklar için RR 0.46 (%95 CI, 0.25-0.87), nonvertebral kırıklar içinse RR 0.52 (%95 CI, 0.59-1.09) olarak saptanmıştır. Lomber BMD'de 2260 hastada %3.74'lük (%95 CI, 2.04-5.43) bir artış sağlamış olmakla beraber femur boynunda 513 hastada anlamlı olmayan %3.80'lik bir artış bulunmuştur⁽⁴⁵⁾.

Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Estrojen kemikte rezorpsiyonu önleyerek kemik kaybını azaltır ve BMD'de uzun dönemde %5-10'luk bir artış sağlar⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Beraberinde kalsiyum verilmesi etkisini arttırmaktadır⁽⁴⁹⁾. Düşük doz kullanımlarda da benzer etki görülebilmektedir. Kullanımı bırakıldığında kemik kaybı tekrar başlamaktadır⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Yapılan bir meta analizde vertebral kırık oranlarında %33'lük, nonvertebral kırıklarda ise %27'lik bir azalma bulunmuştur. Sadece kalça ve bilek kırıklarında ise azalma oranının %40 olduğu belirtilmiştir⁽⁵³⁾. ORAG analizinde ise bu oranlar yine azalmayı göstermekle beraber güvenlik aralığı 1 değerini içermektedir. Vertebral kırıklar için RR 0.66 (%95 CI, 0.41-1.07), ve nonvertebral kırıklar için RR 0.87 (%95 CI, 0.71-1.08) olarak bildirilmiştir. BMD'de lomber vertebrada 2 yılda %6.76, femur boynu ve ön kolda ise %4.12'lik bir artış bulunmuştur⁽⁵⁴⁾. Geniş prospektif randomize çalışmalar değerlendirildiğinde HERS çalışmasında herhangi bir kırık için RR 0.96 (%95 CI, 0.76-1.20), kalça kırığı için RR 1.16 (%95 CI, 0.55-2.44) olarak bulunmuştur⁽⁵⁵⁾. Ancak bu çalışma bir kırık çalışması değildir ve hasta sayıları bu oranları tespit etmek için ayarlanmamıştır. Ayrıca hastalar genelde düşük risk grubunda olup başlangıçta sadece %15 hastada osteoporoz olması sonuçların bu yönde kullanım değerlerini azaltmaktadır. WHI çalışmasında kırık oranlarını azaltıcı bir etkisi görülmüştür. Vertebral kırıklarda RR 0.66 (%95 CI, 0.44-0.98) ve kalça kırıklarında RR 0.66 (%95 CI, 0.45-0.98) olarak tespit edilmiştir. Her on bin kadında kalça kırığı sayısını 15'ten 10'a indirmiştir ve bu %34'lük azalma istatistikî olarak da anlamlıdır⁽⁵⁶⁾.

Paratiroid Hormon (PTH)

Bugüne kadar kullanılmakta olan tedavi yöntemleri kemikteki yeniden oluşum oranını azaltarak etki etmekte idi. Bu ilaçlarla BMD'de ortalama bir yükselme sağlanabilmekte ve kırık oranları azalmakta idi. Ancak BMD'deki kayıp tam anlamıyla yerine konamamakta ve mikromimari tam anlamıyla restore edilememektedir. PTH ile yapılan çalışmalarda görüldü ki BMD'de daha yüksek oranlarda artış sağlanabiliyor, vertebral-nonvertebral kırık oranları azaltılabiliyor ve trabeküler mikromimari düzeltilebiliyor⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Kemiğin hem dış hem de iç bölümünde yeni kemik oluşumu görülmekte, korteks ve trabeküllerde kalınlaşma olmakta ve trabeküllerin hem sayısı hem de bağ dokusu artmaktadır. PTH fizyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda devamlı

yüksek dozlarda kemik rezorpsiyonunun arttığı, ancak günlük pulsatil yükselmelerinde anabolik etkilerinin ortaya çıktığı saptanmıştır⁽⁵⁷⁾. Genel olarak klinik çalışmalarda 2-3 yılda BMD'de %10-30'luk bir artış sağladığı görülmüştür ve bu da antirezorptif ajanlara göre oldukça yüksek bir değer olarak dikkat çekmektedir^(58,59). Neer ve ark. tarafından osteoporotik kırığı olan 1637 hasta günlük subkutan teriparatid enjeksiyonu ve plaseboya randomize edilmiş, çalışma sürerken hayvan deneylerinde yüksek oranda osteosarkom görülmesi üzerine ortalama kullanım 19 ay iken çalışma durdurulmuştur. Bu sürede 20 mikrogram dozunun vertebral kırıkları %65, nonvertebral kırıkları ise %50 oranında azalttığı saptanmıştır⁽⁵⁹⁾. 20 ve 40 mikrogram dozlarıyla BMD artışı sırasıyla vertebrada %9 ve 12, femur boynunda ise %3 ve 6 oranında olduğu görülmüştür. Toksikoloji çalışmalarında ratlarda osteosarkom oluşmasına rağmen maymunlarda tespit edilmemiştir. Klinik çalışmalarda 3 yıl süresince tedavi alan 1000 hastada ne kemik ne de diğer dokulara ait tümörlerde bir artış görülmüştür ve bu bulgulara dayanarak kullanımı uygun bulunmuştur.

Floridler

Floridler hidroksiapatitlere tutunur ve osteoblastik aktiviteyi arttırmaları. Vertebral BMD'yi lineer olarak yükseltirken kalça üzerindeki etkisi minimaldir. Plasebo kontrollü çalışmalarda kırık oranlarını azaltmadığı saptanmıştır^(60,61). Bazı çalışmalarda ise kalça kırıkları üzerinde kötü etkisi olabileceği öne sürülerek postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanımı uygun görülmektedir. Yapılan bir meta analizde 646 hasta ve 5 çalışma beraber değerlendirildiğinde vertebral kırık için RR 0.67 (%95 CI, 0.38-1.19), nonvertebral içinse RR 1.46 (%95 CI, 0.92-2.32) olarak tespit edilmiştir⁽²¹⁾.

Stronsiyum Ranelat

Etkisini hem kemik yıkımını azaltarak hem de formasyonu arttırarak gösterir. Preosteoklastların diferansiyasyonlarını inhibe eder, osteoklastik rezorpsiyonu azaltır, preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu arttırır ve matür osteoblastlardan kollajen ve diğer proteinlerin sentezini indükler⁽⁶²⁾. Stronsiyum ranelat'ın etkinliği ve yan etkileri iki geniş katımlı, çok merkezli, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir^(63,64). Her iki çalışmada da plasebo koluna D vitamini ve kalsiyum

verilmiştir. Meunier ve ark. tarafından yayınlanan 'Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention' (SOTI) çalışmasında 1649 postmenopozal kadın araştırmaya dahil edilmiş, bir gruba günde 2 g oral stronsiyum ranelat diğer gruba ise plasebo verilerek yıllık radyografilerle vertebral kırık yönünden ve 6 ay ara ile BMD ölçülerek 3 yıl boyunca takip edilmiştir⁽⁶³⁾. İlk yıl sonunda tedavi grubunda vertebral kırık riskinde %49 ve 3 yıl sonunda ise %41'lik bir azalma saptanmıştır. BMD yönünden 3 yıl sonunda lomber vertebrada %14.4 ve femur boynunda %8.3'lük bir artış tespit edilmiştir. Yan etki profili yönünden plasebo grubu ile bir fark saptanmamış olup diare oranları başlangıçta bir miktar fazla olmakla beraber daha sonra istatistiki olarak anlamsız değerlerde olduğu gösterilmiştir. Sırt ağrılarını da azalttığı saptanmıştır. Reginster ve ark tarafından yayınlanan 'Treatment of Peripheral Osteoporosis' (TROPOS) çalışmasında 5091 hasta günde 2 g ve plasebo gruplarına randomize edilerek 3 yıl sonunda karşılaştırılmışlardır. Tüm non-vertebral kırıklarda relatif riskte %16 (P=0.04), yüksek riskli grupta kalça kırığında %36 ve vertebral kırıklarda %39'luk bir azalma saptanmıştır. Üç yıl sonunda BMD'de femur boynunda %8.2 ve total kalçada %9.8'lik bir artış olduğu gösterilmiştir. Yan etkiler yönünden her iki grup arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir⁽⁶⁴⁾.

SONUÇ

Postmenopozal hastada tedavi seçimi hastanın yaşına, risk faktörlerine ve diğer hastalıklarına göre bireyselleştirilmelidir. Erken menopozal hastalarda vazomotor semptomu olanlarda HRT kullanılabilir. Düşük doz rejimlerde de etkisi devam ettiği için uygun en az doz verilmelidir. Hormonal tedavilerle bifosfanatların karşılaştırıldığı çalışmalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. HRT'ye bifosfanat eklenmesinin genel olarak anlamlı bir ek yarar sağlamadığı gösterilmiş olmakla beraber bazı çalışmalarda pozitif etkinin olduğu da belirtilmektedir. Ancak risk fazla ise kırık oranını azaltmada etkin olan ajanların tedaviye eklenmesi uygun gibi görünmektedir. Estrojenin etkisi kullanıldığı sürece devam ettiği için HRT bırakılacağına başka bir tedavi başlanmalıdır. Menopozal semptomlar geçtikten sonra T skoru -2'nin altında ancak osteoporozu olmayan hastalarda raloksifen iyi bir

alternatif olarak önümüze çıkmaktadır. Kırığı önlemede etkin seçenekler bifosfanatlar, stronsiyum ranelat ve PTH olup PTH'nun güvenlik sınırı belirlenene kadar uzun süreli kullanılmaması uygun olacaktır. PTH'nun daha ileri yaşlarda ve şiddetli osteoporozu olan olgularda kullanımını daha uygun gibi görülmektedir ve bugün için kullanımını 2 yılı geçmemelidir. PTH ile bifosfanatların kombine kullanımında etkinlikleri düşmektedir. Bu nedenle tercih edilmez. Diğer kombinasyonlarla ilgili çalışmalar sürmekte olup bugün için kesin bir sonuç yoktur. Stronsiyumla ilgili ilk çalışmalarda oldukça iyi sonuçlar elde edilmiş olup yan etki profilinin de düşük olması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Bifosfanatlar etkinlikleri ve üzerinde yapılmış çalışmaların çokluğu ile günlük kullanımda önemli bir yere sahiptir. Kalsitonin orta şiddetli osteoporozda ve de özellikle ağrılı kırığı olan hastalarda önemli bir ilaçtır. Hastalara kalsiyum ve D vitamini desteği yapılmalı, uygun diyet ve egzersiz programı düzenlenerek farmakolojik tedaviye yardımcı olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Albright F, Reifenstein EC Jr. The parathyroid glands and Metabolic bone disease: Selected studies. Sayfa:162. Baltimore, Williams and Wilkins Co, 1948.
2. Riggs BL, Wahner HW, Semen E. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. J of Clin Inves, 1982;70:716-723.
3. Cauley JA. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int 2000;11:556-561.
4. Kado DM, Browner WS, Palmero L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med 1999;159:1215-1220.
5. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int 2, 1992:285-289.
6. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. N Engl J Med 1990;323:878-883.
7. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med 1995;98:331-335.
8. Recker RR, Henders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women.

- J Bone Miner Res 1996;11:1961-1966.
9. Kanis JA, Passmore R Calcium supplementation of the diet: not justified by present evidence. *BMJ* 1989 298:137-140.
 10. Nordin BEC, Heaney RP Calcium supplementation of the diet: justified by present evidence. *BMJ* 1990;300:1056-1060.
 11. Cumming R, Cummings S, Nevitt M, Scott J, Ensrud K, Vogt T, Fox K Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1997;145:927-935.
 12. Beverley Shea, George Wells, Ann Cranney, The Osteoporosis Methodology Group, and The Osteoporosis Research Advisory Group. VII. Meta-Analysis of Calcium Supplementation for the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23(4):552-559.
 13. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642.
 14. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-1082.
 15. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-406.
 16. Emmanuel Papadimitropoulos, George Wells, Beverley Shea, The Osteoporosis Methodology Group, And The Osteoporosis Research Advisory Group VIII: Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Treatment in Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women *Endocrine Reviews* 2002;23(4):560-569.
 17. Fleisch H. Biphosphonates. In Marcus R, Friedman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*, sayfa 449-467. San Diego, Academic Pres, 2001, 2nd edn.
 18. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-1271.
 19. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-79.
 20. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993;95:557-567.
 21. Ann Cranney, Gordon Guyatt, Lauren Griffith, George Wells, Peter Tugwell, Clifford Rosen, the osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. IX: Summary of Meta-Analyses of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis *Endocrine Reviews* 2002;23(4):570-578.
 22. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S, Harris ST, Santora AC II, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D Prevention of non vertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA* 1997;277:1159-1164.
 23. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Tomer JA, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group *Lancet* 1996;348:1535-1541.
 24. Rodan GA, Seedor JG, Balena R Preclinical pharmacology of alendronate. *Osteoporos Int* 1993;3(Suppl 3):S7-S12.
 25. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100:1475-1480.
 26. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:687-694.
 27. Boivin G, Meunier PJ. Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connect Tissue Res* 2002; 43:535-537.
 28. Ann Cranney, George Wells, Andrew Willan, the osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. II. Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Women *Endocrine Reviews* 2002;23(4):508-516.
 29. Henry G. Bone, David Hosking, Jean-Pierre Devogelaer, for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-1199.
 30. Tıraş MB, Noyan V, Yıldız A, Yıldırım M, Daya S. Effects of alendronate and hormon replacement therapy alone or in combination on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: a prospective randomized study. *Human Reprod*, 2000;15:2087-2092.
 31. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, Foldes AJ, Roux C, Levine MA, Uebelhart B, Santora AC 2nd, Kaur A, Peverly CA, Orloff JJ; Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2002;17(11): 1988-1996.
 32. Blumel JE, Castelo-Branco C, de la Cuadra G, Maciver L, Moreno M, Haya J. Alendronate daily, weekly in conventional tablets and weekly in enteric tablets: preliminary study on the effects

- in bone turnover markers and incidence of side effects. *Jobstet Gynaecol.* 2003;23(3):278-281.
33. Haris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*, 1999;282:1344-1352.
 34. Reginster J, Mine HW, Sorensen OH. Randomized trial of the effects of the risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteopor Int*, 2000; 11:83-91.
 35. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *NEJM*, 2001;344:333-340.
 36. Ann Cranney, Peter Tugwell, Jonathan Adachi. The osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. III. Meta-Analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis *Endocrine Reviews* 2002;23 (4):517-523.
 37. Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, Hanley DA, Brown JP. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):757-764.
 38. Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int.* 2003;14(5):437-441.
 39. Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH 3rd, Schimmer RC, Mahoney P, Hughes C, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:231-237.
 40. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. For the multiple outcomes of raloxifene evaluation investigators (MORE). *JAMA*, 1999; 282:637-645.
 41. Carstens JH Future horizons for calcitonin: a US perspective. *Calcif Tissue Int* 1991;49(Suppl 2):S2-S6.
 42. Plosker GL, McTavish D Intranasal calcitonin: a review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 1996;8:378-400.
 43. Eddy DM Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998;8:S1-S88.
 44. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et al. For the PROOF Study Group. *Amer J of Medicine* 2000;109:267-276.
 45. Ann Cranney, Peter Tugwell, Nicole Zytaruk, the osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. VI. Meta-Analysis of Calcitonin for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis *Endocrine Reviews* 2002;23(4): 540-551.
 46. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980;2:1151-1154.
 47. The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389-1396.
 48. Pors Nielsen S, Barenholdt O, Hermansen F, Munk-Jensen N. Magnitude and pattern of skeletal response to long term continuous and cyclic sequential oestrogen/progestin treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:319-324.
 49. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:18-24.
 50. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981;1:459-461.
 51. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-1146.
 52. Lindsay R, Hart DM, Fogelman I. Bone mass after withdrawal of oestrogen replacement. *Lancet* 1981;1:729.
 53. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001;2:7.
 54. George Wells, Peter Tugwell, Beverley Shea. The osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. V. Meta-Analysis of the Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Treating and Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women *Endocrine Reviews* 2002;23(4):529-539.
 55. Hulley S, Grady D, Bush T et al. For the Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. *JAMA*, 1998;280:605-613.
 56. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 2002;288:321-333.
 57. Dempster DW, Cosman F, Parisien M. Anabolic actions of parathyroid hormones on bone. *Endoc Rew*, 1993;14:690-709.
 58. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Hennehan E, Woelfert L, Shen V et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet*, 1997;350:550-555.
 59. Neer RM, Anaud C, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM*, 2001;344:1434-1441.
 60. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, et al. Fluoride salts are

- no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOS study. *Osteoporos Int* 1998; 8:4-12.
61. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802-809.
62. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-129.
63. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468.
64. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-2822.