



Terapi Bisfosfonat untuk Pasien Osteoporosis Pasca-Menopause

Noviana Joenputri

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Osteoporosis lebih sering terjadi pada wanita pasca-menopause karena perubahan hormon yang menyebabkan ketidakseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang. Osteoporosis dapat menyebabkan patah tulang yang akan berdampak pada peningkatan morbiditas dan mortalitas. Terapi saat ini bertujuan untuk mencegah patah tulang serta menjaga dan meningkatkan densitas mineral tulang. Bisfosfonat merupakan obat yang paling sering digunakan untuk terapi osteoporosis pasca-menopause. *The US Food and Drug Administration (FDA)* telah menyetujui 4 agen bisfosfonat, yaitu alendronat, risedronat, ibandronat, dan asam zoledronat. Bisfosfonat memiliki beberapa efek samping yang perlu diperhatikan akibat penggunaan jangka panjang. Kepatuhan pengobatan osteoporosis memiliki hubungan kuat dengan risiko patah tulang.

Kata kunci: Bisfosfonat, osteoporosis, pasca-menopause, pengobatan

ABSTRACT

Osteoporosis is more common in post-menopausal women, as hormonal changes cause an imbalance between bone resorption and formation. Osteoporosis can cause fractures that will contribute to morbidity and mortality. Current therapies aim to prevent fractures, maintain and increase bone mineral density. Biphosphonates are the most widely used drugs for postmenopausal osteoporosis treatment. The US Food and Drug Administration (FDA) has approved 4 biphosphonate agents: alendronate, risedronate, ibandronate, and zoledronic acid. Biphosphonates have several side effects that need to be considered due to long-term use. Compliance and adherence in the treatment of osteoporosis has a strong relationship to risk of fractures. **Noviana Joenputri. Biphosphonates as Treatment of Post Menopausal Osteoporosis.**

Keywords: Biphosphonate, osteoporosis, post-menopause, treatment

OSTEOPOROSIS

Pendahuluan

Osteoporosis merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia, terutama di negara berkembang. Lebih dari 10 juta penduduk Amerika Serikat mengalami osteoporosis, 80% di antaranya terjadi pada wanita pasca-menopause.¹ Populasi penduduk Indonesia diperkirakan akan terus meningkat dalam beberapa dekade ke depan dari 251 juta pada tahun 2013 akan menjadi 300 juta pada tahun 2050. Angka harapan hidup pada tahun 2050 juga diperkirakan meningkat dari 72 tahun menjadi 80 tahun, meningkat sekitar 11% dibandingkan tahun 2013. Dengan demikian, pada tahun 2050 sekitar sepertiga dari total populasi Indonesia berusia lebih dari 50 tahun di mana mereka adalah yang paling berisiko mengalami osteoporosis.²

Definisi

Osteoporosis pasca-menopause didefinisikan sebagai kelainan skeletal yang dikarakteristikan dengan menurunnya kekuatan tulang yang dapat meningkatkan risiko patah tulang.³ Kekuatan tulang merupakan integrasi dari densitas dan kualitas tulang.³ Pada tahun 1994, *World Health Organization (WHO)* menetapkan definisi operasional osteoporosis pasca-menopause berdasarkan ekspresi Densitas Mineral Tulang (DMT) sebagai skor-T. Tulang normal memiliki nilai skor-T $-1,0$ atau lebih, dikatakan massa tulang rendah atau osteopenia jika nilai skor-T di antara $-1,0$ dan $-2,5$, dan osteoporosis jika nilai skor-T $-2,5$ atau kurang.³

Osteoporosis pasca-menopause terjadi akibat menurunnya kadar estrogen pada menopause, menyebabkan peningkatan resorpsi tulang secara cepat menyebabkan

ketidakseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang, menyebabkan peningkatan risiko osteoporosis dan patah tulang.^{4,5} Patah tulang panggul merupakan patah tulang akibat osteoporosis paling serius, karena menyebabkan morbiditas berupa cacat permanen dan mortalitas yang tinggi.

Diagnosis

Diagnosis osteoporosis pada wanita pasca-menopause menurut *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AAACE/ACE)* 2016 terdapat pada tabel 1.⁶

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan DMT berguna untuk menapis orang-orang yang berisiko tinggi osteoporosis seperti wanita menopause, pasien hiperparatiroidisme, atau mereka yang mengonsumsi obat-obatan (seperti



glukokortikoid) yang berisiko mengurangi densitas tulang.⁸

Pengobatan

Tujuan utama pengobatan osteoporosis adalah mencegah patah tulang dengan memelihara atau meningkatkan DMT dan mengurangi resorpsi tulang berlebihan.⁹ Tujuan pengobatan osteoporosis antara lain: mencegah patah tulang dengan meningkatkan kekuatan tulang dan menurunkan risiko jatuh dan cedera, memperbaiki gejala akibat patah tulang dan deformitas skeletal, serta untuk memaksimalkan fungsi fisik.⁸

Secara umum, pengobatan osteoporosis pada wanita pasca-menopause terdiri dari pengobatan non-farmakologik dan farmakologik.^{6,10} *The Endocrine Society* tahun 2019 merekomendasikan pengobatan farmakologik bagi wanita pasca-menopause dengan risiko tinggi fraktur, terutama bagi mereka yang pernah mengalami fraktur sebelumnya.¹⁰ Agen prioritas utama yang telah disetujui oleh *the US Food and Drug Administration* (FDA) untuk prevensi dan pengobatan (atau keduanya) untuk osteoporosis, antara lain bisfosfonat (alendronat, ibandronat, risedronat, dan asam zoledronik), kalsitonin, denosumab, estrogen, raloksifen, dan teriparatide.⁸ Obat-obatan ini bekerja dengan menurunkan resorpsi tulang, kecuali teriparatide, yang memiliki efek anabolik pada tulang.⁸

BISFOSFONAT

Bisfosfonat merupakan obat yang paling sering digunakan untuk pengobatan osteoporosis. Di Amerika Serikat, bisfosfonat telah disetujui FDA sebagai terapi dan/atau pencegahan osteoporosis. Alendronat oral dan risedronat oral telah disetujui oleh FDA pada tahun 1995 dan 2000, diikuti ibandronat oral tahun 2003 dan ibandronat intravena tahun 2006. Yang terbaru adalah asam zoledronat intravena, disetujui tahun 2007.⁹

Guideline dari *The Endocrine Society* tahun 2019 juga merekomendasikan pengobatan inisial menggunakan bisfosfonat (alendronat, risedronat, asam zoledronat, dan ibandronat) untuk menurunkan risiko patah tulang. Namun, ibandronat tidak direkomendasikan untuk menurunkan risiko fraktur non-vertebra dan panggul.¹⁰

Bisfosfonat oral sering diminum pada pagi hari (perut kosong) dan diikuti minum segelas penuh air putih untuk mencegah tablet menempel di esofagus. Penggunaan bisfosfonat oral yang dibarengi makanan akan menurunkan absorpsi obat.¹¹ Kontraindikasi bisfosfonat adalah hipersensitivitas atau hipokalsemia.^{6,10} Penggunaan bisfosfonat harus hati-hati pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus <30 mL/menit untuk risedronat dan ibandronat, kurang dari 35 mL/menit untuk alendronat dan asam zoledronat).¹¹ Efikasi bisfosfonat dalam menurunkan kejadian patah tulang pasien osteoporosis terlihat dari berbagai uji klinis terkontrol besar.⁹

Alendronat

The Fracture Interventional Trial (FIT), studi multisenter, acak, *double-blind*, dengan kontrol plasebo, mengikutsertakan wanita usia 54-81 tahun pasca-menopause sebagai subjek. Terdapat 2 studi FIT, yaitu FIT-1 dengan poin akhir pengamatan patah tulang punggung¹² dan FIT-2 dengan poin akhir patah tulang klinis baru.¹³ Hasil studi FIT-1 setelah 3 tahun pengobatan dengan alendronat 5 mg/hari untuk 2 tahun pertama studi, dilanjutkan 10 mg/hari, didapatkan penurunan risiko

patah tulang punggung morfometrik (patah tulang yang didiagnosis klinisi) sebesar 47% (95% CI, 32-59) pada kelompok alendronat dibandingkan kelompok plasebo. Selain itu, kelompok alendronat dibanding pada kelompok plasebo lebih sedikit mengalami patah tulang panggul (2% vs. 1%; penurunan risiko 51%; p=0,047).¹² Pada studi FIT-2 didapatkan patah tulang punggung morfometrik sebesar 4% di kelompok plasebo dan 2% di kelompok alendronat dengan rata-rata pengamatan 4,2 tahun, terdapat penurunan risiko sebesar 44% (p=0,002). Kejadian patah tulang panggul secara tidak turun signifikan dengan alendronat dibanding plasebo (1% insidens pada kedua kelompok subjek; p=0,44).¹³ Kedua studi FIT, pengukuran DMT pada leher femur, panggul, dan tulang punggung secara signifikan lebih tinggi (p<0,001) pada kelompok alendronat dibanding plasebo.^{12,13}

Kelanjutan studi *FIT-the Fracture Intervention Trial Long-term Extension* (FLEX), mempelajari efek pengobatan alendronat dalam 5 tahun. Pada 5 tahun pengobatan, risiko patah tulang belakang klinis signifikan lebih rendah pada wanita yang mendapat alendronat kontinu (2,4% vs. 5,3% untuk plasebo), tetapi laju

Tabel 1. Kriteria diagnosis osteoporosis pada wanita pasca-menopause menurut AACE/ACE 2016⁶

Kriteria :	
1.	Skor-T <-2.5 atau kurang pada vertebra lumbal, leher femur, total, dan/atau 33% (sepertiga) radius
2.	Trauma ringan pada vertebra atau fraktur panggul (tanpa melihat DMT)
3.	Osteopenia atau massa tulang rendah (skor-T antara -1 dan -2.5) dengan fraktur kerapuhan pada humerus proksimal, pelvis, atau dapat juga pada lengan bawah proksimal
4.	Massa tulang rendah atau osteopenia dan kemungkinan fraktur FRAX tinggi berdasarkan ambang spesifik di masing-masing negara

FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*⁷

Tabel 2. Dosis dan cara pemberian serta efek samping agen bisfosfonat⁶

Agen Bisfosfonat	Dosis dan Cara Pemberian		Efek Samping ⁸
	Pengobatan	Pencegahan	
Alendronat	Oral: 10 mg/hari, atau 70 mg/minggu, atau 70 mg + 2.800 IU atau 5.600 IU vitamin D/minggu	Oral : 5 mg/hari, atau 35 mg/minggu	Gangguan gastrointestinal atas (dada terasa terbakar, tidak nyaman di daerah substernal)
Risedronat	Oral: 5 mg/hari, atau 35 mg/minggu, atau 150 mg/bulan	Oral : 5 mg/hari, atau 35 mg/minggu, atau 150 mg/bulan	Gangguan gastrointestinal atas (dada terasa terbakar, tidak nyaman di daerah substernal)
Ibandronat	Oral: 2.5 mg/hari, atau 150 mg/bulan Intravena: 3 mg setiap 3 bulan	Oral : 2.5 mg/hari, atau 150 mg/bulan	Gangguan gastrointestinal atas (dada terasa terbakar, tidak nyaman di daerah substernal)
Asam Zoledronat	Intravena : 5 mg selama 15 menit, satu tahun sekali	Intravena : 5 mg, dua tahun sekali	Demam, nyeri otot, osteonekrosis rahang



patah tulang non-tulang belakang (18,9% vs. 19%) dan patah tulang belakang morfometrik (11,3% vs. 9,8%) tidak signifikan berbeda di antara kelompok studi.¹⁴

Risedronat

Laju terjadinya fraktur pada wanita pasca-menopause yang diterapi risedronat 5 mg atau plasebo selama 3 tahun pengobatan, dinilai pada studi *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT)*, yaitu uji *VERT-North American (VERT-NA)*¹² dan uji *VERT-Multinational (VERT-MN)*.¹⁶ Hasil uji VERT-NA mendapatkan penurunan risiko patah tulang belakang sebesar 41% (95% CI, 18-58%) pada kelompok risedronat 5 mg per hari dibandingkan plasebo serta didapatkan penurunan risiko patah tulang non-tulang belakang sebesar 39% (95%CI, 6-61%) pada kelompok risedronat 5 mg per hari dibandingkan plasebo. Patah tulang non-tulang belakang yang dimaksud adalah patah tulang klavikula, lengan atas, pergelangan tangan, pelvis, panggul, atau tungkai, yang bukan akibat trauma.¹⁵ Hasil uji VERT-MN, didapatkan penurunan risiko patah tulang punggung sebesar 49% (95%CI, 27-64%) dan patah tulang non-tulang punggung sebesar 33% (95%CI, -0,04-56%) pada kelompok risedronat 5 mg per hari dibandingkan plasebo.¹⁶

Studi VERT-MN diperpanjang 2 tahun dengan risedronat 5 mg/hari, didapatkan bahwa risiko patah tulang belakang secara signifikan turun dengan pengobatan risedronat selama 4 tahun dan 5 tahun dibandingkan dengan 3 tahun (59% vs. 49%; $p=0,01$).¹⁷ Pada studi *Monthly intravenous ibandronate versus daily oral Risedronate (MOVER)*, didapatkan bahwa efikasi tertinggi pada 1 mg ibandronat intravena dan ibandronat intravena tidak lebih inferior dibanding risedronat oral 2,5 mg per hari.¹⁸

Ibandronat oral

Uji *the Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE)* menilai 2 regimen dosis ibandronat 2,5 mg/hari (kelompok dosis harian) dan ibandronat 20 mg tiap 3 bulan (kelompok dosis intermiten). Setelah 3 tahun didapatkan hasil penurunan signifikan kejadian patah tulang belakang morfometrik sebesar 52% di kelompok ibandronat 2,5 mg/hari dibanding kelompok plasebo (4,7% vs. 9,6%; $p=0,0001$) dan penurunan 50% dibandingkan

plasebo di kelompok intermiten (4,9% vs. 9,6%; $p=0,0006$). Patah tulang belakang klinis juga menurun signifikan sebesar 49% pada kelompok ibandronat 2,5 mg/hari dibandingkan kelompok plasebo.¹⁹

Sebuah *systematic review* dan meta-analisis uji terkontrol acak mengenai efikasi dan keamanan ibandronat oral 150 mg per bulan pada wanita osteoporosis pasca-menopause, mendapatkan bahwa pasien cenderung merasa lebih nyaman memakai ibandronat oral 150 mg per bulan dibanding dengan alendronat oral 70 mg per minggu. Selain itu, ibandronat oral 150 mg lebih superior dan dapat ditoleransi dengan baik sebagai terapi sehari-hari.²⁰

Ibandronat Intravena

Pada uji multisenter *Dosing Intravenous Administration trial (DIVA)*, setelah pengamatan satu tahun didapatkan peningkatan DMT yang signifikan ($p<0,001$) pada kedua kelompok intravena (injeksi tiap 2 bulan dan tiap 3 bulan) dibandingkan kelompok pengobatan oral.²¹

Asam Zoledronat

Studi *The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON)* menilai efikasi asam zoledronat infus 5 mg setiap 12 bulan selama 3 tahun untuk menurunkan kejadian patah tulang belakang dan panggul. Nilai akhir primer adalah insidens 3 tahun patah tulang belakang dan panggul. Didapatkan, patah tulang belakang secara signifikan turun sebesar 70% dibandingkan plasebo (3,3% vs. 10,9%; $p<0,001$) dan patah tulang panggul juga secara signifikan turun sebesar 41% (1,4% vs. 2,5%; $p=0,002$). Nilai akhir sekunder patah tulang non-tulang belakang dan patah tulang morfometrik multipel juga signifikan turun ($p<0,001$) pada kelompok asam zoledronat dibanding plasebo.²²

Uji *Zoledronate Treatment in Efficacy to Osteoporosis (ZONE)*, yang menilai efikasi dan keamanan pemberian asam zoledronat setahun sekali pada pasien osteoporosis primer di Jepang, mendapatkan hasil bahwa risiko patah tulang belakang morfometrik menurun dan densitas tulang belakang lumbal, leher femur, dan panggul meningkat dengan asam zoledronat 5 mg setahun sekali; tidak tercatat adanya efek samping seperti osteonekrosis rahang.²³ Asam zoledronat

tidak direkomendasikan untuk pasien gangguan ginjal berat. Defisiensi vitamin D harus dikoreksi sebelum pemberian asam zoledronat.²⁴

Kepatuhan Terapi Bisfosfonat

Kepatuhan terapi bisfosfonat dipengaruhi oleh frekuensi pemberian; kepatuhan pasien yang mendapat terapi mingguan lebih tinggi dibandingkan yang mendapat terapi harian.^{25,26} Terdapat hubungan sangat kuat antara kepatuhan terapi anti-osteoporosis dan risiko patah tulang, terutama tulang panggul.^{25,26} *Systematic review* dan meta-analisis oleh Imaz I, dkk. menyimpulkan bahwa kepatuhan terapi bisfosfonat pada osteoporosis yang buruk dapat meningkatkan risiko patah tulang.²⁷ Kepatuhan pasien dalam terapi bisfosfonat oral rendah; hanya sekitar kurang dari 40% pasien yang masih mengonsumsi obat tersebut setelah satu tahun,²⁸ sehingga bisfosfonat intravena seperti ibandronat dan asam zoledronik merupakan alternatif.²⁹

Pasien wanita pasca-menopause yang mendapat terapi bisfosfonat, direkomendasikan melakukan asesmen ulang terhadap risiko fraktur setelah 3 sampai 5 tahun. Pasien yang masih berisiko tinggi fraktur sebaiknya melanjutkan terapi, sedangkan pasien dengan risiko rendah-menengah dipertimbangkan untuk "*bisphosphonate holiday*", yaitu terapi bisfosfonat diskontinu sementara sampai 5 tahun atau lebih tergantung individu. Hal ini karena risiko fraktur femur atipikal dan osteonekrosis rahang pada pengobatan jangka panjang (>5 tahun) bisfosfonat.¹⁰ Diskontinuitas sementara terapi bisfosfonat ini dipertimbangkan pada pasien yang mendapat terapi bisfosfonat oral setelah 5 tahun dan bisfosfonat intravena setelah 3 tahun, yang tidak berisiko tinggi fraktur.³⁰ Selama *bisphosphonate holiday* sebaiknya dilakukan evaluasi ulang risiko fraktur dan DMT setiap 2 sampai 4 tahun. Jika DMT turun signifikan, terapi osteoporosis dapat dimulai lagi.¹⁰

Efek Samping

Efek samping gastrointestinal paling sering pada bisfosfonat oral.^{6,31,32} Baik bisfosfonat oral maupun intravena dapat menyebabkan nyeri muskuloskeletal, osteonekrosis rahang, fibrilasi atrium, dan fraktur femur atipikal.^{6,31,32}



Efek toksik transien pada ginjal dapat muncul setelah pemberian intravena cepat.³³ Infus lambat (tidak kurang dari 15 menit) dan dosis lebih rendah dapat mengurangi kadar puncak serum dan risiko kerusakan ginjal.^{22,33} Bisfosfonat tidak direkomendasikan jika klirens kreatinin kurang dari 35 ml per menit.³³ Dosis dan cara pemberian agen bisfosfonat serta

efek samping yang sering muncul berdasarkan AACE/ACE 2016 dirangkum pada Tabel 2.⁶

SIMPULAN

Efikasi bisfosfonat menjadikan obat ini sebagai salah satu terapi pilihan utama untuk osteoporosis pasca-menopause. Meskipun terdapat beberapa efek samping, keuntungan

yang didapat masih jauh lebih besar. Pasien dengan risiko fraktur rendah-menengah disarankan menghentikan pengobatan sementara untuk mengurangi efek samping akibat pengobatan jangka panjang. Kepatuhan berobat perlu diperhatikan karena dapat berdampak pada hasil pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. National Osteoporosis Foundation. America's bone health: The state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2002.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population prospects: The 2017 revision [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 18]. Available from: <https://population.un.org/wpp/Graphs/DemographicProfiles/>
3. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41.
4. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010;17:25-54.
5. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington (DC): National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
6. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016. *Endocrine Practice.* 2016;22(s4):1-42.
7. Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguye A, Zwart M, Guell S, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:204. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-204>
8. American Association of Clinical Endocrinologist. Postmenopausal osteoporosis guidelines. *Endocr Pract.* 2010;16(Suppl 3).
9. Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 2009;122(2 Suppl):14-21.
10. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2019;104(5):1595-622.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;76(suppl 113):1-130.
12. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, 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.
13. 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.
14. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al, for the FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX). A randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2927-38.
15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999; 282:1344-52.
16. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-9.
17. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Long-term efficacy of risedronate: A 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone.* 2003;32:120-6.
18. Nakamura T, Nakano T, Ito M, Hagino H, Hashimoto J, Tobinai M, et al. Clinical efficacy on fracture risk and safety of 0.5 mg or 1 mg/month intravenous ibandronate versus 2.5 mg/day oral risedronate in patients with primary osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(2):137-46.
19. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkerstad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in post-menopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241-9.
20. Lee YH, Song GG. Efficacy and safety of monthly 150 mg oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Korean J Intern Med.* 2011;26:340-7.
21. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, 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.
22. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JY, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356:1809-22.
23. Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Hagino H, et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study). *Osteoporos Int.* 2017; 28(1): 389-98.
24. Rinkel A, Boucher A, Ste-Marie LG. Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2011;6:89-99.
25. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F, Vanneck C, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2008;19:811-8.
26. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(9):1453-60.



27. Imaz I, Zegarra O, Gonzalez-Enriquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: Systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2010;21:1943–51.
28. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374:254-62.
29. Modi A, Siris ES, Tang J, Sen S. Cost and consequences of noncompliance with osteoporosis treatment among women initiating therapy. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31:757-65.
30. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16–35.
31. Wysowski DK, Greene P. Trends in osteoporosis treatment with oral and intravenous bisphosphonates in the United States, 2002–2012. *Bone.* 2013;57(2):423-8.
32. Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: Implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(7):632-8.
33. Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrink P, et al. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int.* 2008;74:641-8.

Follow Us on Instagram
@kalbemed

