



Keio University



Diagnosis dan Pengelolaan

Osteoporosis Akibat Glukokortikoid (GIOP)



REKOMENDASI

Perhimpunan Reumatologi Indonesia
2021



Diagnosis dan Pengelolaan OSTEOPOROSIS AKIBAT GLUKOKORTIKOID

REKOMENDASI

Perhimpunan Reumatologi Indonesia
2021

Diagnosis dan Pengelolaan Osteoporosis akibat Glukokortikoid

Gambar sampul oleh: Anita Suhamto

xii + 78 halaman

ISBN 978-979-3730-44-8

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang:

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apa pun tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh:

Perhimpunan Reumatologi Indonesia

This program is funded by "Projects for global growth of medical technologies, systems and services through human resource development in 2021" conducted by the National Center for Global Health and Medicine under the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

TIM PENYUSUN

Ketua tim penyusun:

dr. Bagus Putu Putra Suryana, SpPD, K-R, FINASIM

Anggota:

Dr. dr. Rudy Hidayat, SpPD, K-R, FINASIM, FACR

Dr. dr. Laniyati Hamijoyo, SpPD, K-R, FINASIM

Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD, K-R, M.Kes

dr. Yulyani Werdiningsih, SpPD, K-R, FINASIM

dr. Surya Darma, SpPD, K-R, FINASIM

dr. RM. Suryo Anggoro Kusumo Wibowo, SpPD, K-R

dr. Anna Ariane, Sp.PD, K-R

dr. Faisal Parlindungan, SpPD, K-R

dr. Mirza Zaka Pratama, SpPD, M.Biomed

Prof. Dr. dr. Harry Isbagio, SpPD, K-R

Prof. Dr. dr. Handono Kalim, SpPD, K-R

Dr. dr. Cesarius Singgih Wahono, SpPD, K-R

dr. Sumariyono, SpPD, K-R, MPH

UCAPAN TERIMA KASIH

dr. Nurul Cholifah Lutfiana, M.Biomed
dr. Hendra

KATA PENGANTAR

Salam sejahtera untuk kita semua,

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, buku rekomendasi “Diagnosis dan Pengelolaan Osteoporosis akibat Glukokortikoid” ini berhasil disusun oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA).

Glukokortikoid merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan di pelayanan kesehatan primer sampai tersier dan sering digunakan untuk mengobati berbagai penyakit reumatik autoimun, reaksi alergi, keganasan, dan berbagai penyakit lainnya. Pada bidang reumatologi, glukokortikoid sering digunakan untuk menginduksi remisi pada penyakit inflamasi. Namun, penggunaan jangka panjang dari glukokortikoid dalam bentuk sediaan apapun dapat menimbulkan berbagai macam efek samping. Fraktur dan osteoporosis merupakan salah satu efek samping yang dapat terjadi akibat penggunaan glukokortikoid. Risiko fraktur dan osteoporosis akan semakin meningkat seiring dengan bertambahnya dosis dan durasi dari penggunaan glukokortikoid yang diberikan, dan penyakit ini disebut sebagai *glucocorticoid-induced osteoporosis* (GIOP). GIOP yang tidak diidentifikasi dan tidak diterapi dapat menyebabkan fraktur yang pada akhirnya akan menimbulkan penurunan derajat fungsional dan kualitas hidup pasien.

Hingga saat ini, belum ada pedoman di Indonesia yang menjelaskan bagaimana melakukan diagnosis dan tata laksana dari GIOP secara tepat. Oleh karena itu, IRA membuat buku rekomendasi “Diagnosis dan Pengelolaan Osteoporosis akibat Glukokortikoid”. Tujuan penulisan buku rekomendasi ini adalah memberikan suatu pedoman atau pegangan bagi para dokter yang akan menangani pasien-pasien yang memperoleh terapi glukokortikoid dalam jangka panjang, sehingga skrining dan diagnosis dari GIOP dapat dilakukan sedini mungkin dan penatalaksanaannya dapat dilakukan seoptimal mungkin, tetapi di sisi lain, pasien masih mendapatkan efek terapeutik yang optimal dari penggunaan glukokortikoid.

Rekomendasi ini telah mendapat dukungan dari Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) dan akan disampaikan kepada Kementerian Kesehatan Republik Indonesia sebagai dasar penyusunan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) tahun mendatang.

Salam,

Tim Penyusun

KATA SAMBUTAN

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Salam sejahtera bagi kita semua,

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) merupakan kondisi yang cukup sering ditemukan pada pasien-pasien yang mendapat terapi glukokortikoid dalam jangka panjang, seperti penyakit reumatik autoimun, penyakit alergi, keganasan, dan penyakit lainnya. Diperkirakan bahwa 33% dari pasien dengan penyakit reumatik kronis akan mengalami GIOP. Penyakit ini juga sering tidak memberikan gejala klinis, sehingga diagnosis dan penatalaksanaan sering terlambat dilakukan hingga pasien mengalami fraktur. Oleh karena itu, kewaspadaan mengenai GIOP perlu ditingkatkan, serta diperlukan suatu pedoman dalam melakukan diagnosis dan tata laksana dari GIOP terhadap pasien-pasien yang mendapat terapi glukokortikoid jangka panjang.

Saya sebagai ketua Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) ingin menyampaikan apresiasi dan mengucapkan terima kasih kepada tim penyusun atas kontribusinya dalam menerbitkan buku rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Osteoporosis akibat Glukokortikoid". Buku ini menjadi pedoman diagnosis dan tata laksana GIOP pertama yang ada di Indonesia.

Akhir kata, saya berharap agar buku rekomendasi ini dapat memberikan manfaat bagi para dokter, baik itu dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, ataupun profesi medis lainnya dalam berhadapan dengan pasien GIOP untuk menegakkan diagnosis dan tata laksana GIOP secara tepat.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

dr. Sumariyono, SpPD, K-R, MPH
Ketua Umum PB IRA

KATA SAMBUTAN

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Salam sejahtera bagi kita semua,

Puji dan syukur kita haturkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya atas diterbitkannya buku rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Osteoporosis akibat Glukokortikoid".

Glukokortikoid merupakan salah satu jenis obat yang paling sering digunakan oleh tenaga kesehatan untuk mengobati berbagai penyakit termasuk di dalamnya adalah penyakit reumatik autoimun dan berbagai penyakit lainnya. Namun penggunaan kronis dari glukokortikoid dapat menimbulkan efek samping pada berbagai sistem organ, yang salah satunya adalah osteoporosis. Penyakit inilah yang kita sebut sebagai *glucocorticoid-induced osteoporosis* (GIOP). Diagnosis dini dan penatalaksanaan dari pasien GIOP menjadi penting untuk mempertahankan derajat fungsional, meningkatkan kualitas hidup, dan mencegah morbiditas pada pasien-pasien yang memperoleh terapi glukokortikoid dalam jangka panjang.

Pada kesempatan ini, saya selaku Ketua Umum Pengurus Besar Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PB PAPDI) ingin mengucapkan terima kasih dan juga menyampaikan penghargaan kepada Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) yang telah berhasil mengeluarkan rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Osteoporosis akibat Glukokortikoid", yang merupakan pedoman GIOP pertama yang ada di Indonesia.

Semoga panduan ini dapat memberikan manfaat bagi dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, ataupun profesi lainnya dalam memberikan pelayanan kesehatan terhadap pasien GIOP di Indonesia.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Dr. dr. Sally Aman Nasution, SpPD, K-KV, FINASIM, FACP
Ketua Umum PB PAPDI

DAFTAR ISI

Halaman sampul	i
Tim penyusun	iii
Ucapan terima kasih	iv
Kata pengantar	v
Kata sambutan Ketua Umum PB IRA	vi
Kata sambutan Ketua Umum PB PAPDI	vii
Daftar isi	viii
Daftar singkatan	ix
Daftar tabel	xi
Daftar gambar	xii
BAB I Pendahuluan	1
BAB II Patogenesis GIOP	4
BAB III Mekanisme Kerja Obat Anti Osteoporosis	10
BAB IV Metode	16
BAB V Penapisan dan Penilaian Ulang terhadap GIOP	19
BAB VI Pencegahan GIOP	27
BAB VII Tata Laksana GIOP	31
BAB VIII Monitor dan <i>Follow-up</i> GIOP	42
BAB IX Diskusi	52
Daftar Pustaka.....	56

DAFTAR SINGKATAN

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AFF	<i>Atypical Femoral Fracture</i>
aP2	<i>Adipocyte Protein2</i>
AR	<i>Arthritis Reumatoid</i>
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
BAP	<i>Bone Alkaline Phosphatase</i>
BMD	<i>Bone Mineral Density</i>
BTM	<i>Bone Turnover Marker</i>
C/EBP α	<i>CCAAT/enhancer binding protein-α</i>
CTx	<i>Carboxy-terminal crosslinked telopeptide</i>
DKK1	<i>Dickkopf-related protein 1</i>
DPYR	<i>Deoxypyridinoline</i>
DXA	<i>dual-energy X-Ray absorptiometry</i>
FPPS	<i>Farnesyl Pyrophosphate Synthase</i>
FRAX	<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>
GH	<i>Growth Hormone</i>
GHRH	<i>Growth Hormone-Releasing Hormone</i>
GIOP	<i>Glucocorticoid-induced Osteoporosis</i>
GoR	<i>Grade of Recommendation</i>
GPCR	<i>G Protein Coupled Receptor</i>
HRpQCT	<i>high-resolution peripheral computed tomography</i>
IGF1	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IRA	<i>Indonesian Rheumatology Association</i>
IV	<i>Intravenous</i>
KLF15	<i>Kruppel-like factor 15</i>
LoA	<i>Level of Agreement</i>
LoE	<i>Level of Evidence</i>
NTx	<i>Amino-terminal crosslinked telopeptide</i>
OC	<i>Osteocalcin</i>
ONJ	<i>Osteonecrosis of the Jaw</i>
OPG	<i>Osteoprotegerin</i>
OPM	<i>Osteoporosis Pasca Menopause</i>

P1CP	<i>procollagen type 1 C-terminal propeptide</i>
P1NP	<i>procollagen type 1 N-terminal propeptide</i>
PKA	<i>Protein Kinase A</i>
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
PPAR γ 2	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ2</i>
PTH	<i>Parathyroid Hormone</i>
PYR	<i>Pyridinoline</i>
RANK	<i>Receptor activator of nuclear factor-Kβ</i>
RANKL	<i>RANK Ligand</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SERM	<i>selective estrogen receptor modulators</i>
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
TRACP	<i>tartrate-resistant acid phosphatase</i>
TBS	<i>Trabecular Bone Score</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. <i>Level of Evidence</i> dan <i>Grades of Recommendation</i>	18
Tabel 5.1. Interpretasi Skor-T pada Pemeriksaan BMD	21
Tabel 5.2. Faktor Pengali Hasil Skor FRAX disesuaikan dengan Dosis Glukokortikoid	23
Tabel 5.3. Interpretasi Risiko Fraktur pada Pemeriksaan FRAX	23
Tabel 7.1. Klasifikasi Risiko Fraktur pada Pasien yang Mendapatkan Glukokortikoid	35
Tabel 7.2. Rangkuman Terapi Farmakologis pada Pasien GIOP	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Aktivitas Dan Regulasi Sel Tulang Selama Paparan Glukokortikoid ...	6
Gambar 3.1. Struktur Kimia Bisfosfonat	11
Gambar 3.2. Mekanisme Bisfosfonat dalam Menarget Osteoklas	12
Gambar 3.3. Mekanisme Kerja Bisfosfonat yang Mengandung Nitrogen	13
Gambar 4.1. Diagram Pencarian Literatur Sistematis dan Proses Seleksi Studi	17
Gambar 9.1. Algoritma Tatalaksana GIOP di Indonesia	55

BAB I

PENDAHULUAN

Glukokortikoid merupakan salah satu obat yang sering digunakan karena memiliki kemampuan yang poten sebagai anti inflamasi, imunosupresi, dan sifat sebagai anti proliferaatif bagi pengobatan tumor. Glukokortikoid digunakan secara jangka panjang oleh sekitar 0,5 - 1% dari populasi umum.¹ Glukokortikoid sering diresepkan secara luas untuk berbagai macam kondisi medis, seperti pada penyakit autoimun, reaksi alergi, eksaserbasi asma, penyakit paru obstruktif kronis, maupun penyakit keganasan. Reumatologi merupakan salah satu disiplin ilmu yang banyak menggunakan glukokortikoid untuk mengendalikan aktivitas penyakit bersama dengan terapi lainnya.²

Penggunaan glukokortikoid, meliputi dosis, durasi, maupun pemberian tergantung pada diagnosis, indikasi terapi, dan tujuan pengobatan penyakit.³ Data kohort di dunia menunjukkan 64,1% pasien artritis reumatoid (AR) mendapatkan terapi prednison dengan dosis rerata harian sebesar 3,1 mg/hari selama 7 tahun. Pada pasien penyakit polimialgia reumatika, pasien mendapatkan pengobatan glukokortikoid dengan dosis rata-rata harian antara 12,5 – 25 mg per hari selama minimal 12 bulan untuk tatalaksana awal. Pasien vaskulitis pembuluh darah besar, seperti arteritis sel raksasa atau arteritis temporalis serta arteritis Takayasu, biasanya mendapatkan respon yang baik terhadap pemberian terapi glukokortikoid dosis tinggi, yaitu 40 – 60 mg/hari untuk menginduksi remisi sesuai rekomendasi EULAR tahun 2018.² Studi observasional di Indonesia yang melibatkan sebanyak 685 pasien autoimun menunjukkan bahwa jumlah pasien yang menggunakan glukokortikoid dengan dosis harian <7,5 mg per hari adalah sebesar 38% sedangkan sisanya memperoleh pengobatan glukokortikoid dengan rata-rata dosis harian sebesar >7,5 mg per hari.⁴

Meskipun glukokortikoid mempunyai efek terapeutik yang sangat baik dalam menginduksi terjadinya remisi pada penyakit peradangan, glukokortikoid juga berpotensi dapat menimbulkan berbagai efek samping yang merugikan. Efek samping terapi glukokortikoid sering terjadi dan bisa menimbulkan masalah, mulai dari efek yang ringan hingga berpotensi mengancam jiwa. Efek samping glukokortikoid sangat luas mencakup bidang endokrin, neuropsikiatri, gastrointestinal, muskuloskeletal, kardiovaskular, dermatologi, okular, dan imunologi.⁵ Hasil suatu survey pengguna glukokortikoid di Amerika Serikat, mendapatkan data bahwa minimal ditemukan satu

efek samping pada 90% pengguna glukokortikoid selama lebih dari 60 hari.⁶ Efek samping pengobatan glukokortikoid tersebut dapat terjadi pada berbagai dosis dan bervariasi tergantung pada rute pemberian. Beberapa efek samping ini juga dapat terjadi bahkan pada pasien yang menggunakan dosis rendah ($\leq 7,5$ mg/hari).⁷

Di antara beberapa implikasi penggunaan glukokortikoid, osteoporosis dan fraktur merupakan salah satu efek samping merugikan yang sering dilaporkan. Informasi yang didapatkan dari studi epidemiologi berbasis populasi menunjukkan bahwa 30 - 40% individu yang menggunakan glukokortikoid jangka panjang akan mengalami fraktur.^{8,9} Fraktur dapat terjadi di semua jenis dan bagian tulang, meskipun lebih sering terjadi pada bagian trabekular dan khususnya pada korpus vertebra.¹⁰ Dosis glukokortikoid setara ≥ 5 mg prednison per hari berkorelasi dengan terjadinya osteoporosis akibat ketidakseimbangan proses remodeling tulang. Pada kebanyakan kasus, risiko fraktur meningkat dengan cepat, yaitu dalam 3 bulan pertama terapi glukokortikoid yang mengarah kepada risiko fraktur.¹¹ Hal tersebut juga dipengaruhi secara signifikan oleh dosis dan durasi pengobatan glukokortikoid.¹² Faktanya, pasien yang mengonsumsi glukokortikoid dosis tinggi setiap hari (setara ≥ 15 mg prednison) atau kumulatif (setara ≥ 1 g prednison) memiliki peningkatan risiko fraktur dibandingkan dengan pasien yang menggunakan dosis glukokortikoid yang lebih rendah.^{13,14}

Osteoporosis yang disebabkan oleh glukokortikoid ini disebut sebagai *glucocorticoid-induced osteoporosis* (GIOP) yang juga merupakan penyebab osteoporosis sekunder yang terbanyak.^{15,16} GIOP ini dibuktikan memiliki dampak yang cukup signifikan terhadap penurunan kualitas hidup dan peningkatan morbiditas pada pasien dengan riwayat penggunaan glukokortikoid kronis, seperti pasien dengan penyakit autoimun dan reumatik. Data penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 33% pasien dengan penyakit reumatik kronis yang menerima terapi glukokortikoid mengalami osteoporosis.¹⁷⁻¹⁹ Beberapa studi di dunia menunjukkan prevalensi osteoporosis pada pasien AR sebesar 22% - 46.8%, pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) sebesar 28 - 68%, pasien polimialgia reumatika sebesar 14.9% - 85%.¹⁹⁻²³ Suatu studi juga menemukan bahwa risiko terjadinya osteoporosis dan fraktur pada pasien AR adalah sebesar dua kali lipat dibandingkan dengan populasi umum. Studi lainnya juga menemukan bahwa risiko osteoporosis meningkat hampir dua kali pada pasien miositis dibandingkan dengan pasien AR.²⁴

Jumlah GIOP di Indonesia belum diketahui dengan pasti, namun diduga jumlah penderita GIOP cukup banyak dengan memperhatikan penggunaan glukokortikoid yang luas.

Selain itu, penggunaan glukokortikoid secara bebas tanpa resep dokter (di Indonesia) sangat mungkin berkontribusi meningkatkan angka kejadian GIOP. Sebagaimana osteoporosis secara umum, GIOP juga sering kali tanpa disertai adanya gejala klinis, sehingga pasien dan dokter sering tidak waspada sampai terjadinya fraktur. Oleh karena itu kewaspadaan terhadap GIOP perlu ditingkatkan dengan memahami faktor-faktor risiko GIOP tersebut. Keterbatasan fasilitas diagnosis dan terapi juga menjadi hambatan dalam diagnosis dini dan terapi GIOP di Indonesia. Saat ini juga belum tersedia rekomendasi diagnosis dan terapi yang resmi di Indonesia. Oleh karena itu diperlukan rekomendasi GIOP di Indonesia dengan memperhatikan kondisi lokal. Rekomendasi ini diharapkan dapat menjadi acuan penatalaksanaan GIOP di Indonesia, dengan mempertimbangkan berbagai aspek, meliputi skrining, pencegahan, terapi, maupun pemantauan keberhasilan atau kegagalan pengobatan GIOP yang sudah disesuaikan dengan kondisi yang ada dan dapat diaplikasikan untuk penduduk Indonesia.

BAB II

PATOGENESIS OSTEOPOROSIS AKIBAT GLUKOKORTIKOID

Remodeling tulang merupakan proses penting dalam proses homeostasis tulang dan dibutuhkan untuk memperbaiki kerusakan tulang akibat beban aktivitas sehari-hari. Gangguan pada proses *remodeling* tulang menyebabkan terjadinya osteoporosis. Proses *remodeling* tulang terdiri dari dua fase utama yaitu pembentukan tulang yang diperantarai oleh osteoklas dan resorpsi tulang yang diperantarai oleh osteoklas. Keseimbangan antara kedua proses tersebut sangat penting untuk mempertahankan massa tulang pada individu. Selain itu, proses *remodeling* tulang juga diregulasi oleh faktor lokal dan sistemik seperti kalsitonin, hormon paratiroid (PTH), vitamin D3, faktor pertumbuhan, hormon steroid seks, dan berbagai faktor lain. Glukokortikoid mempunyai berbagai efek negatif terhadap proses *remodeling* tulang baik terhadap faktor lokal maupun faktor sistemik yang menyebabkan terjadinya osteoporosis yang lebih progresif dibandingkan dengan jenis osteoporosis lainnya.²⁵⁻²⁷

Efek Glukokortikoid terhadap Sel Tulang

Penggunaan glukokortikoid jangka panjang akan mengakibatkan penurunan pembentukan tulang disertai dengan peningkatan resorpsi tulang pada fase awal penggunaan glukokortikoid yang berdampak pada terjadinya GIOP.¹⁶ Glukokortikoid menghambat osteoblastogenesis, memicu apoptosis osteoblas dan osteosit, serta memperpanjang masa hidup osteoklas.²⁸ Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, osteoblas merupakan sel yang berperan penting dalam proses pembentukan tulang. Beberapa jalur pensinyalan yang berperan penting dalam aktivasi osteoblas ternyata secara langsung dipengaruhi oleh glukokortikoid, seperti *peroxisome proliferator-activated receptor γ 2* (PPAR γ 2), *Kruppel-like factor 15* (KLF15), *CCAAT/enhancer binding protein- α* (C/EBP α), *adipocyte protein2* (aP2) dan *canonical WNT signalling*.²⁹ Glukokortikoid meningkatkan ekspresi dari PPAR γ 2, KLF15, C/EBP α dan aP2 yang menyebabkan diferensiasi preferensi sel prekursor pluripoten lebih menjadi sel adiposit daripada osteoblas, sehingga dapat menurunkan jumlah osteoblas.

Dalam jalur persinyalan WNT- β -catenin, glukokortikoid meningkatkan ekspresi sclerostin sekaligus menghambat ekspresi WNT16 sehingga mengakibatkan penurunan osteoblastogenesis dan menyebabkan osteoporosis.^{30,31} Glukokortikoid

juga memengaruhi proses autofagi osteoblas yang bergantung pada besarnya dosis glukokortikoid.³² Pada dosis rendah atau dosis fisiologis, glukokortikoid menginduksi autofagi serta mempertahankan viabilitas dan fungsi osteoblas. Namun, pada penggunaan dosis yang lebih tinggi dari dosis fisiologis, glukokortikoid menekan proses tersebut sehingga menyebabkan hilangnya ekspresi gen osteoblas sehingga meningkatkan peningkatan apoptosis osteoblas.³³

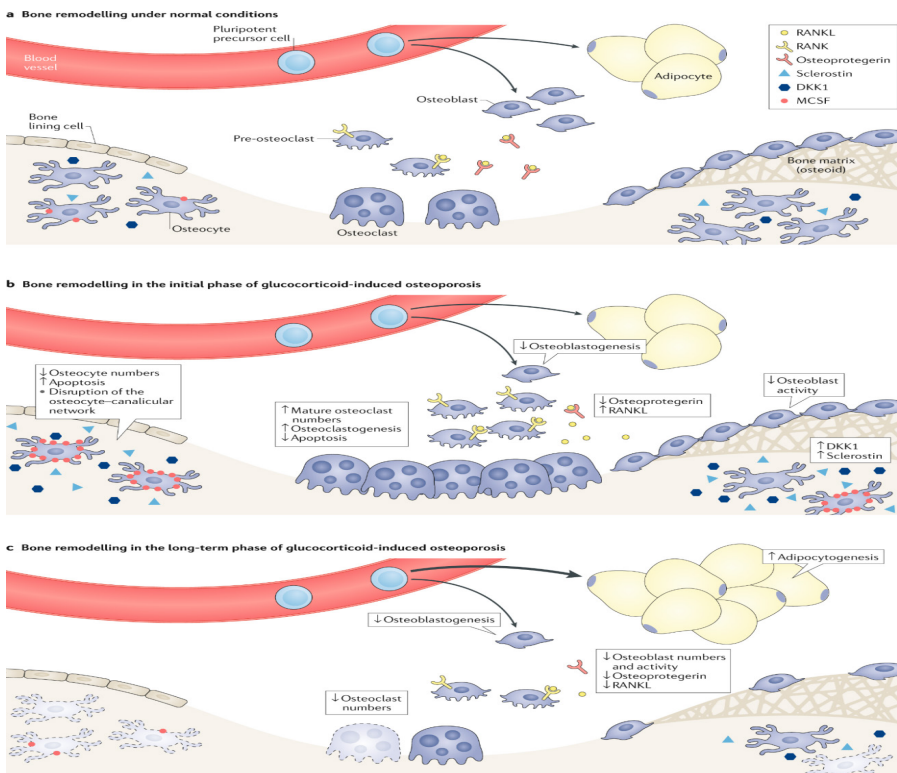
Glukokortikoid juga memengaruhi jalur persinyalan yang dimediasi oleh reseptor NOTCH pada osteoblas dan osteosit. Glukokortikoid meningkatkan ekspresi NOTCH tersebut yang menyebabkan peningkatan ekspresi gen target NOTCH yang mengkode faktor transkripsi represif, seperti HES dan HEY. Beberapa faktor transkripsi tersebut berkontribusi pada gangguan fungsi osteoblas dan penurunan pembentukan tulang.³⁴ Glukokortikoid juga memengaruhi jalur persinyalan lainnya, yaitu *receptor activator of nuclear factor- κ B* (RANK)-*RANK ligand* (RANKL)-*osteoprotegerin* (OPG). Glukokortikoid meningkatkan produksi RANKL dan menurunkan transkripsi mRNA OPG pada osteoblas dan osteosit. Ikatan RANKL pada RANK akan mengakibatkan penurunan osteoblastogenesis yang menurunkan pembentukan tulang.³⁵

Proses resorpsi tulang diperantarai oleh osteoklas. Berbanding terbalik dengan osteoblas, maka peningkatan dan aktivasi osteoklas yang berlebihan akan dapat meningkatkan risiko terjadinya osteoporosis. Osteoklastogenesis diperantarai oleh aktivasi RANK oleh RANKL, dan sebaliknya OPG berperan dalam menghambat pembentukan dan fungsi osteoklas.³⁶ Glukokortikoid meningkatkan osteoklastogenesis yang menyebabkan peningkatan resorpsi tulang dengan cara meningkatkan ekspresi RANKL dan menurunkan ekspresi OPG.¹⁶

Osteosit merupakan sel yang terdapat pada tulang yang telah dibuktikan memiliki peran penting dalam meregulasi *remodeling* tulang serta mengatur sinyal yang berperan dalam menyeimbangkan aktivitas osteoklas dan osteoblas.³⁷ Glukokortikoid ditemukan dapat menginduksi apoptosis dari osteosit. Selain itu, glukokortikoid dapat menginduksi osteosit untuk menghasilkan *sclerostin* dan *Dickkopf-related protein 1* (DKK1) yang akan merusak fungsi osteoblas melalui penghambatan pensinyalan WNT. Apoptosis osteosit akan menyebabkan penurunan vaskularisasi tulang, angiogenesis, hidrasi dan kekuatan tulang yang merupakan mekanisme potensial yang berkontribusi terhadap risiko fraktur bahkan sebelum menurunnya densitas mineral tulang.¹⁶

Penjelasan di atas menunjukkan bahwa, efek negatif glukokortikoid pada sel tulang tidak hanya menurunkan formasi dan meningkatkan resorpsi tulang, namun juga

menurunkan fungsi dan jumlah osteosit.³⁸ Penurunan fungsi dan jumlah osteosit yang diinduksi glukokortikoid merupakan mekanisme kunci yang menyebabkan penurunan kualitas, densitas, kerusakan mikroarsitektur tulang. Patofisiologi ini menjelaskan mengapa pasien yang mendapatkan terapi glukokortikoid mengalami fraktur meskipun mempunyai kadar BMD yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum.¹⁴ Penurunan pembentukan tulang dan peningkatan apoptosis osteosit merupakan kunci perbedaan patofisiologi antara GIOP dan osteoporosis *post-menopausal* yang hanya disebabkan oleh peningkatan resorpsi tulang.³⁸



Gambar 2.1. Aktivitas dan Regulasi Sel Tulang Selama Paparan Glukokortikoid pada Fase Awal dan Fase Lanjut .¹⁶

Efek Glukokortikoid terhadap Hormon terkait Metabolisme Tulang

Secara tidak langsung, glukokortikoid dapat memengaruhi hormon atau protein lain yang juga berperan dalam proses metabolisme tulang, salah satunya adalah *insulin-like growth factor 1* (IGF1). IGF-1 berperan dalam mendorong pembentukan tulang melalui stimulasi sintesis kolagen tipe I, dengan menghambat degradasi kolagen tulang dan apoptosis osteoblas. Glukokortikoid ternyata dibuktikan mampu menghambat transkripsi gen *IGF1* sehingga menurunkan produksi dari IGF-1.¹⁶ Glukokortikoid juga secara langsung memengaruhi sekresi hormon paratiroid (PTH) serta meningkatkan jumlah dan afinitas reseptor PTH pada sel rangka sehingga meningkatkan sensitivitas terhadap PTH yang menyebabkan peningkatan jumlah osteoklas dan stimulasi resorpsi tulang. Selain itu, Glukokortikoid menghambat sekresi hormon pertumbuhan (GH) dengan cara menghambat respons GH terhadap *growth hormone-releasing hormone* (GHRH). Penghambatan sekresi GH menyebabkan gangguan regulasi *remodeling* tulang dan gangguan induksi pembentukan tulang. Sekresi gonadotropin juga dihambat oleh glukokortikoid yang menyebabkan hilangnya produksi estrogen dan testosteron dan berakibat pada meningkatnya resorpsi tulang.¹⁶

Efek Glukokortikoid terhadap Kalsium dan Vitamin D

Glukokortikoid menyebabkan penurunan ekspresi *transporter* kalsium aktif pada duodenum sehingga terjadi penurunan kapasitas usus dalam menyerap kalsium. Selain itu, pada pasien pengguna glukokortikoid didapatkan peningkatan hilangnya kalsium melalui ginjal yang menyebabkan terjadinya hiperparatiroid sekunder. Namun pada pasien yang menggunakan glukokortikoid jangka panjang, hiperkalsiuria yang terjadi diakibatkan oleh peningkatan mobilisasi kalsium dari otot rangka dan penurunan reabsorpsi tubular ginjal di samping adanya peningkatan kadar PTH. Glukokortikoid menurunkan *uptake* kalsium pada proses pembentukan tulang baru dan meningkatkan filtrasi kalsium di ginjal sehingga terjadi hiperkalsiuria.³⁹

Peningkatan sekresi PTH dan afinitas PTH pada sel tulang pada pasien yang menggunakan glukokortikoid jangka panjang menyebabkan peningkatan resorpsi tulang dan menurunnya kadar vitamin D3 serta kalsitriol. Selain itu glukokortikoid juga menghambat reseptor vitamin D3 dan gen *calbindin-membrane calcium-binding protein* yang bergantung pada vitamin D3 sehingga mengganggu transpor aktif transmembran kalsium menyebabkan penghambatan sekresi kalsitonin oleh sel tiroid.³⁹

Efek Glukokortikoid terhadap Densitas Mineral Tulang

Menurunnya densitas mineral tulang merupakan dampak yang muncul segera setelah pemberian terapi glukokortikoid. Penurunan densitas tulang akibat penggunaan glukokortikoid lebih sering terjadi pada tulang trabekular (seperti tulang belakang) daripada tulang kortikal (seperti tulang paha). Meta-analisis 56 studi *cross-sectional* dan 10 studi longitudinal menunjukkan terjadinya keropos tulang yang dinilai dengan *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA) sebanyak 5-15% selama tahun pertama pengobatan. Penentu utama laju penurunan densitas tulang adalah dosis kumulatif glukokortikoid yang digunakan. Peningkatan laju penurunan densitas tulang pada pengguna glukokortikoid kronis cenderung lebih lambat.⁴⁰

Efek Glukokortikoid terhadap Sintesis Kolagen dan Mikroarsitektur Tulang

Glukokortikoid menstimulasi sintesis kolagenase III yang merupakan enzim yang terlibat pada degradasi matriks tulang. Selain itu, glukokortikoid juga menghambat sintesis kolagen tipe I yang merupakan komponen utama matriks ekstrasel tulang yang menyebabkan penurunan mineralisasi matriks tulang. Pasien yang menggunakan glukokortikoid juga mengalami nekrosis tulang avaskuler yang terutama terjadi pada kaput femur, kaput humerus, dan bagian distal tulang femur. Komplikasi ini terjadi akibat gangguan sirkulasi darah dan buruknya nutrisi jaringan tulang akibat penghambatan produksi VEGF osteoblas oleh glukokortikoid yang menyebabkan disfungsi vaskular tulang dan nekrosis tulang yang baru terbentuk. Fokus nekrosis tulang ini terjadi pada area yang mempunyai tahanan mekanik yang rendah sehingga rentan mengalami fraktur. Gangguan mineralisasi matriks tulang, buruknya vaskularisasi tulang, dan defek struktur protein penyusun tulang menyebabkan penurunan kualitas, densitas, serta rusaknya mikroarsitektur tulang sehingga tulang menjadi rentan mengalami fraktur.¹⁶

Studi menunjukkan pada pasien yang menerima terapi glukokortikoid, didapatkan peningkatan osteoporosis pada panggul, vertebra, dan tulang radius. Data analisis mikroarsitektur tulang dengan *high-resolution peripheral computed tomography* (HRpQCT) pada 30 wanita *post-menopause* yang mendapatkan glukokortikoid lebih dari 3 bulan menunjukkan volume korteks, trabekular, dan total BMD yang lebih rendah, korteks yang lebih tipis, peningkatan separasi trabekular, penurunan jumlah trabekular tulang radius dan tibia, dan kekakuan seluruh tulang.⁴¹ Pemeriksaan *trabecular bone*

score (TBS) pada 64 pasien post-menopause yang menerima terapi prednisolone >5mg per hari selama >3 bulan menunjukkan TBS lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, meskipun skor T BMD vertebra lumbal tidak berbeda secara signifikan.⁴² Studi ini menunjukkan bahwa glukokortikoid mempunyai efek negatif pada mikroarsitektur tulang vertebra terlepas dari skor BMD yang bisa meningkatkan risiko fraktur.⁹

Efek Glukokortikoid terhadap Otot, Risiko Jatuh, dan Peningkatan Insiden Fraktur

Glukokortikoid mempunyai pengaruh negatif terhadap massa dan kekuatan otot sehingga meningkatkan risiko jatuh. Glukokortikoid menginduksi peningkatan regulasi gen *atrophy-related genes Atrogin 1, MuRF 1, dan MUSA 1* (yang mengkode *E3 ubiquitin ligase*) dan meningkatkan ekspresi jalur persinyalan NOTCH pada otot sehingga mengakibatkan peningkatan degradasi protein miofibril di otot. Akibat adanya penurunan massa dan kekuatan otot, tahanan yang lemah ditransmisikan ke tulang selama terjadinya pergerakan dan terjadi efek piezoelektrik yang lebih lemah. Selain itu, postur abnormal disertai obesitas sentral meningkatkan risiko fraktur vertebra. Kelemahan otot anggota gerak bawah dapat meningkatkan risiko jatuh dan meningkatkan risiko fraktur pada semua lokasi. Glukokortikoid juga mengganggu fungsi penglihatan dengan meningkatkan perkembangan katarak. Selain itu, glukokortikoid mempunyai efek plethora terhadap sistem neuropsikiatri dan memengaruhi *mood*, kognisi, memori serta tingkah laku yang meningkatkan risiko jatuh pada pasien GIOP.¹⁶

Osteoporosis progresif disertai peningkatan risiko jatuh pada pasien GIOP menyebabkan risiko fraktur pada pasien GIOP lebih tinggi dibandingkan dengan pasien *post-menopausal* atau *senile osteoporosis* pada densitas mineral tulang yang sama.²⁶ Oleh karena itu, intervensi terapi pada pasien GIOP harus dipertimbangkan pada skor T BMD pada *range* osteopenia. Selain itu, 30-50% pasien GIOP yang mengalami fraktur juga tidak merasakan gejala fraktur karena efek analgesik dari glukokortikoid.²⁷ Pada pasien GIOP hanya 10% pasien yang didiagnosis fraktur berdasarkan gejala klinis, sedangkan 40% pasien GIOP didiagnosis fraktur vertebra berdasarkan pemeriksaan radiografi.²⁵ Lokasi fraktur pasien GIOP juga berbeda dengan pasien *post-menopausal osteoporosis*, fraktur pada vertebra merupakan karakteristik GIOP meskipun risiko fraktur selain tulang vertebra seperti fraktur panggul juga meningkat pada pasien GIOP.⁹

BAB III

MEKANISME KERJA OBAT ANTI OSTEOPOROSIS

3.1 Bisfosfonat

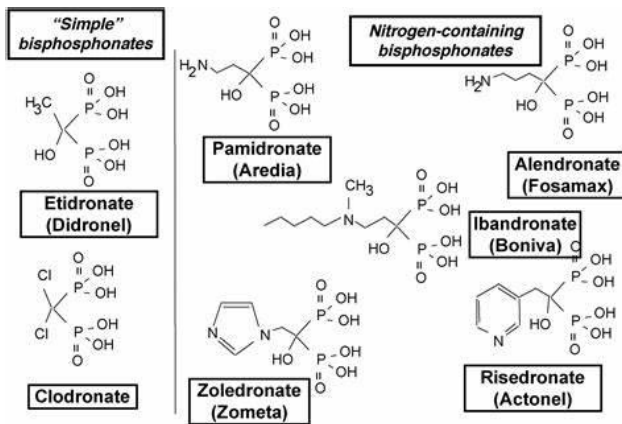
Bisfosfonat sudah digunakan hampir lebih dari 50 tahun sebagai pengobatan yang efektif dalam menghambat resorpsi tulang akibat osteoklas dan mempertahankan densitas serta mikroarsitektur tulang pada berbagai macam penyakit tulang, seperti osteoporosis maupun penyakit tulang metabolik lainnya.⁴³ Bisfosfonat dapat memberikan efek klinis yang bermanfaat pada suatu penyakit tulang yang disebabkan oleh adanya ketidakseimbangan antara osteoblas dan osteoklas.⁴⁴ Meskipun demikian, mekanisme obat tersebut dalam menghambat resorpsi tulang masih terus dilakukan penelitian hingga saat ini. Berikut ini akan dijelaskan mekanisme bisfosfonat dalam mengobati osteoporosis, khususnya osteoporosis akibat glukokortikoid atau GIOP.

3.1.1 Struktur Kimia Bisfosfonat sebagai Dasar Mekanisme Kerja Obat

Bisfosfonat merupakan analog sintetik dari pirofosfat inorganik (PPI), yang merupakan produk hasil akhir reaksi metabolik yang terdapat pada plasma dan urine. Berbeda dengan ikatan fosfodiester (P-O-P) alami yang dihubungkan dengan dua gugus fosfat PPI, bisfosfonat mengandung dua gugus fosfat yang dihubungkan dengan ikatan fosfometilen yang berikatan dengan sebuah atom karbon sentral yang lebih stabil. Konfigurasi P-C-P bisfosfonat tersebut diapit oleh dua rantai karbon (R^1 dan R^2). R^1 umumnya merupakan gugus hidroksil (-OH) sedangkan R^2 berbeda-beda tergantung jenis bisfosfonatnya dan menentukan aktivitas farmakologis dan potensi anti-resorptif yang berbeda.⁴⁵

Terdapat beberapa generasi bisfosfonat yang telah ditemukan hingga saat ini. Bisfosfonat generasi pertama merupakan bisfosfonat yang tidak mengandung nitrogen, meliputi *etidronate*, *clondronate*, dan *tiludronate*. Bisfosfonat generasi pertama tersebut secara struktur memiliki kemiripan yang sangat erat dengan PPI. Rantai R^2 obat golongan ini terdiri dari atom klorin (Cl) dan hydrogen (H), seperti pada *clondronate* atau *medronate*, dan grup metil (CH_3) pada *etidronate*. Seiring perkembangannya, terdapat bisfosfonat generasi kedua dan ketiga seperti *alendronate*, *risedronate*, *ibandronate*, *pamidronate*, dan *zoledronic acid* atau *zoledronate* yang mengandung nitrogen pada sisi rantai R^2 nya sehingga bisfosfonat golongan tersebut disebut sebagai bisfosfonat yang mengandung

nitrogen.⁴⁶ Struktur kimia berbagai bisfosfonat tersebut ditampilkan pada gambar berikut ini:



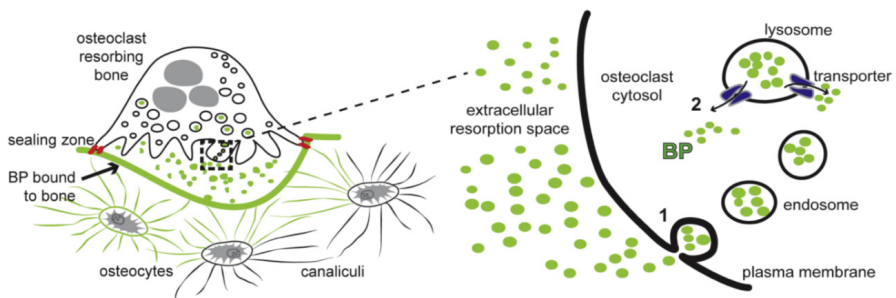
Gambar 3.1. Struktur Kimia Bisfosfonat⁴³

3.1.2 Kemampuan Bisfosfonat yang Spesifik Bekerja terhadap Osteoklas

Seperti PPI pada umumnya, bisfosfonat merupakan kelasi yang kuat terhadap ion metal pada pH yang netral, khususnya ion kalsium, melalui grup fosfonat yang memiliki muatan negatif dan grup -OH yang terdapat pada rantai sisi R¹ pada bisfosfonat. Oleh karena itu, bisfosfonat memiliki afinitas yang tinggi terhadap mineral hidroksiapatit pada tulang.^{47,48} Bisfosfonat yang tidak terdeteksi pada tulang akan diekskresikan cepat melalui ginjal. Hal inilah yang membuat bisfosfonat memiliki spesifisitas yang sangat tinggi pada tulang, tidak pada jaringan lainnya. Bisfosfonat memiliki kecenderungan untuk berikatan pada tulang yang mengalami *remodeling* secara aktif, yang mana umumnya terjadi pada tulang yang mengalami pergantian secara cepat, seperti pada penyakit tulang metabolik.⁴⁹

Setelah berikatan dengan mineral tulang, osteoklas merupakan sel yang dapat melepaskan dan menginternalisasikan bisfosfonat dalam jumlah yang tinggi selama resorpsi tulang. Terdapat beberapa penjelasan yang mengakibatkan hal tersebut terjadi. Pertama, osteoklas menginduksi lingkungan asam pada lakuna yang mengalami resorpsi dan menyebabkan ikatan gugus fosfat yang bermuatan negatif antara bisfosfonat dengan mineral tulang menjadi ternetralisasi. Pada kondisi tersebut, ikatan

bisfosfonat dan ion kalsium akan terlepas dan molekul bisfosfonat akan terlepas pada permukaan tulang. Kedua, bisfosfonat bebas yang terlepas tersebut akan diendositososis oleh osteoklas melalui vesikel yang terdapat pada membran osteoklas. Ketiga, setelah terinternalisasi ke dalam endosom osteoklas, asidifikasi vesikel merupakan hal yang diduga mengakibatkan pelepasan bisfosfonat dari vesikel menuju sitosol di mana obat tersebut bekerja.⁵⁰ Bagaimana obat tersebut berpindah dari endosom menuju ke sitosol masih belum diketahui secara pasti. Penjelasan mekanisme bagaimana bisfosfonat dalam menarget osteoklas ditunjukkan dalam gambar berikut ini⁵¹:



Gambar 3.2. Mekanisme Bisfosfonat dalam Menarget Osteoklas⁴³

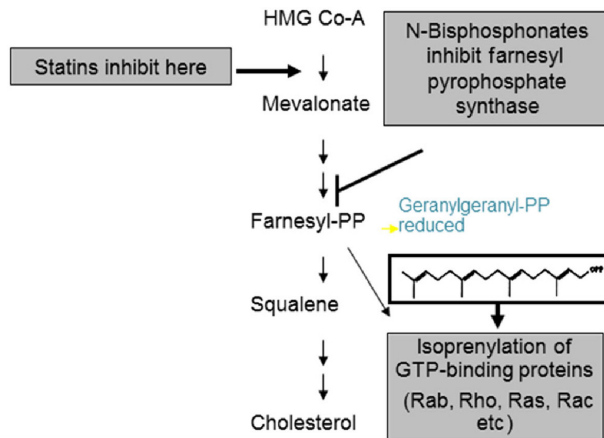
Kemampuan unik osteoklas inilah dalam meresorpsi tulang sehingga mengakibatkan bisfosfonat yang terlepas ikatannya dengan hidroksiapatit tulang mengakibatkan osteoklas merupakan sel yang rentan terhadap bisfosfonat. Meskipun beberapa penelitian melaporkan adanya efek bisfosfonat terhadap sel selain osteoklas, seperti osteoblas, sel dendritik, dan sel endotel pada kultur sel, masih sedikit bukti yang menunjukkan kemampuan internalisasi sel-sel tersebut dalam menginternalisasi bisfosfonat pada studi *in vivo*.⁴⁹

3.1.3. Mekanisme Bisfosfonat dalam Menghambat Resorpsi Tulang

Setelah masuk ke dalam sitoplasma osteoklas, bisfosfonat bekerja dalam menghambat resorpsi tulang melalui menginduksi apoptosis pada sel osteoklas. Meskipun demikian, terdapat perbedaan mekanisme kerja dari bisfosfonat generasi pertama yang tidak mengandung nitrogen dengan bisfosfonat generasi kedua dan ketiga yang mengandung nitrogen. Bisfosfonat generasi pertama yang tidak mengandung nitrogen memiliki struktur yang sangat mirip dengan PPI alami, sehingga bisfosfonat tersebut akan

menyatu menjadi *adenosine triphosphate* (ATP) yang baru terbentuk melalui enzim *class II aminoacyl-transfer RNA synthetase* setelah bisfosfonat diinternalisasi ke dalam osteoklas. Akumulasi intraseluler dari analog ATP tersebut akan bersifat sitotoksik terhadap osteoklas karena molekul tersebut akan menghambat proses seluler yang dependen terhadap ATP sehingga akan mengakibatkan apoptosis pada osteoklas.⁵²

Bisfosfonat generasi kedua dan ketiga yang mengandung nitrogen pada rantai sisi R² nya memiliki mekanisme kerja yang berbeda. Bisfosfonat yang mengandung nitrogen berikatan dan menghambat aktivitas dari enzim *farnesyl pyrophosphate synthase* (FPPS), sebuah enzim kunci yang berperan pada jalur asam mevalonat yang penting dalam produksi kolesterol, sterol, dan lipid isoprenoid.⁵³ Adanya hambatan pada enzim tersebut mengakibatkan hambatan dalam modifikasi post-translasi (isoprenilasi) dari protein, termasuk protein yang mengikat *guanosine triphosphate*, yang berperan penting dalam aktivitas seluler osteoklas sehingga pada akhirnya mengakibatkan terjadinya apoptosis pada osteoklas. Meskipun enzim FPPS tersebut terdapat banyak pada seluruh sel di dalam tubuh, apoptosis seluler yang diperantarai oleh bisfosfonat tersebut hanya terjadi secara selektif pada osteoklas.⁵⁴ Mekanisme kerja bisfosfonat yang mengandung nitrogen dirangkum dalam gambar berikut ini:



Gambar 3.3. Mekanisme Kerja Bisfosfonat yang Mengandung Nitrogen dalam Menginduksi Apoptosis pada Osteoklas⁴⁷

3.1.4 Cara Pemberian Bisfosfonat

Seluruh bisfosfonat yang diberikan secara oral memiliki bioavailabilitas yang rendah. Bisfosfonat oral diserap di dalam saluran cerna melalui gaster, duodenum, dan ileum melalui mekanisme paraseluler dan transpor aktif.⁵³ Sebesar 99% bisfosfonat oral diekskresikan melalui feses tanpa mengalami perubahan sebelumnya. Bisfosfonat oral juga dilaporkan berpotensi dapat mengakibatkan kerusakan pada lapisan epitel saluran cerna, salah satunya adalah esofagus.⁵⁵

Oleh karena itu, untuk meningkatkan absorpsi obat dan menghindari efek samping pada saluran cerna, cara konsumsi bisfosfonat oral membutuhkan suatu perhatian khusus. Pasien sebaiknya mengonsumsi bisfosfonat oral sebagai obat yang dikonsumsi pertama di pagi hari, 30 menit sebelum mengonsumsi makanan, minuman (kecuali air putih), ataupun obat lainnya. Konsumsi bisfosfonat oral sebaiknya dalam posisi berdiri tegak dan pasien tetap mempertahankan posisi berdiri tersebut selama 30 menit untuk mencegah terjadinya iritasi pada esofagus.⁵⁶ Beberapa makanan dan minuman seperti susu atau produk susu lainnya, kopi, jus jeruk, dan makanan dapat menurunkan absorpsi dari bisfosfonat oral. Pemberian bisfosfonat oral bersamaan dengan kalsium atau magnesium juga dapat menurunkan absorpsinya pada saluran cerna.⁵⁷

Beberapa contoh bisfosfonat yang telah disebutkan sebelumnya ada yang diberikan secara oral maupun intravena. *Alendronate*, *risedronate*, dan *ibandronate* diberikan secara oral, umumnya diberikan setiap seminggu sekali (*alendronate* dan *risedronate*) serta setiap sebulan sekali (*risedronate* dan *ibandronate*). Pemberian *zoledronate* diberikan secara intravena. Sediaan *ibandronate* juga ada yang diberikan secara intravena. Pemberian intravena diutamakan pada pasien yang tidak dapat mentoleransi pemberian secara oral atau ketika bisfosfonat oral dikontraindikasikan, seperti pada pasien dengan striktur esofagus.⁵⁸

3.2 Mekanisme Kerja Denosumab

Denosumab adalah antibodi monoklonal rekombinan manusia yang mencegah pengikatan RANKL kepada RANK pada osteoklas.⁵⁹ Penghambatan ikatan RANKL terhadap RANK mengakibatkan penghambatan maturasi prekursor osteoklas dan memicu apoptosis osteoklas matur sehingga mencegah perekrutan dan aktivasi osteoklas dan memberi efek menurunkan resorpsi tulang.⁶⁰ Waktu paruh antibodi dalam plasma adalah 26 hari, dan *denosumab* dosis 60 mg diberikan melalui injeksi subkutan setiap 6 bulan.⁵⁸ Dalam uji klinis FREEDOM, pengobatan *denosumab* selama 36 bulan secara signifikan

mengurangi risiko patah tulang belakang baru patah tulang belakang multipel baru, perburukan patah tulang belakang, patah tulang osteoporosis (patah tulang vertebral dan non-vertebral).⁶¹⁻⁶⁵

3.3 Mekanisme Kerja Teriparatide

Teriparatide merupakan analog hormon paratiroid (PTH) yang berikatan melalui bagian N-terminal ke reseptor PTH tipe 1 (PTH tipe 1R). PTH tipe 1R adalah reseptor G-protein berpasangan (GPCR) yang diekspresikan pada permukaan berbagai macam sel, yang mempunyai peran penting berkaitan dengan aksi fisiologis klasik PTH pada homeostasis kalsium dan fosfat dan metabolisme tulang. Setelah ligan berikatan dengan reseptor, terjadi aktivasi adenilat siklase yang dimediasi Gs dan aktivasi protein kinase C (PKC). Adenilat siklase mengkatalisis pembentukan cAMP *messenger* sekunder, yang pada akhirnya mengaktifkan *protein kinase A* (PKA). Meskipun PTH mengaktifkan kedua jalur pensinyalan yang bergantung pada PKA dan PKC, jalur PKA adalah jalur yang terutama digunakan untuk efek anabolik dan katabolik PTH pada tulang.⁶⁶

Efek anabolik PTH dimediasi oleh (1) *upregulation* dari ekspresi transkripsi faktor pertumbuhan pro-osteoblastogenik seperti *insulin like growth factor 1* (IGF1), *fibroblast growth factor 2* (FGF2); (2) modulasi jalur pensinyalan osteoanabolik wnt/beta-catenin dengan menurunkan regulasi sintesis *sclerostin antagonist-wnt*, dan (3) peningkatan ekspresi dan aktivitas faktor transkripsi Runx2 yang penting untuk diferensiasi osteoblas.⁶⁷ Jalur persinyalan tersebut meningkatkan masa hidup dan jumlah osteoblas, yang menghasilkan pertumbuhan baru tulang trabekular dan kortikal. Cara kerja ini sangat kontras dengan agen antiresorptif, seperti bisfosfonat. Untuk menciptakan efek kataboliknya, PTH bekerja pada reseptor yang sama di osteoblas dan osteosit, meningkatkan ekspresi sitokin pro-osteoklastogenik seperti RANKL dan *macrophage colony-stimulating factor*. RANKL berinteraksi dengan reseptornya (RANK) pada sel-sel prekursor hematopoietik osteoklas, mendorong diferensiasi dan aktivasi osteoklas.⁶⁶

Teriparatide diberikan melalui injeksi subkutan ke dinding perut atau paha bagian anterior. Dosisnya adalah 20 mikrogram per hari. Sediaan *teriparatide* berupa pena yang berisi persediaan 28 hari dari dosis 20 mcg yang telah diisi sebelumnya. Pemberian harus di tempat di mana pasien dapat duduk atau berbaring untukantisipasi terjadinya hipotensi ortostatik. Durasi maksimum penggunaan *teriparatide* dibatasi hingga 2 tahun karena risiko terjadinya osteosarkoma. Pasien juga harus diberi resep tambahan kalsium dan vitamin D selama masa pengobatan.⁶⁸

BAB IV METODE

4.1 Tim Penyusun, Pengarah, dan Panelis

Tim penyusun rekomendasi dibentuk oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) terdiri dari 10 anggota Spesialis Penyakit Dalam Konsultan Reumatologi dan tim literatur dibantu oleh 1 orang sekretaris. Tim penyusun bertugas untuk menyusun pertanyaan kunci, melakukan pencarian, seleksi dan telaah literatur, kemudian merumuskan pernyataan rekomendasi untuk deteksi dini, diagnosis, terapi dan pemantauan osteoporosis akibat glukokortikoid. Tim pengarah terdiri dari 5 anggota yang merupakan pengurus inti Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Tim pengarah memberikan saran terkait pernyataan rekomendasi yang dirumuskan oleh tim penyusun. Tim panelis terdiri dari Spesialis Penyakit Dalam Subspesialis Reumatologi dari berbagai cabang IRA dan institusi di Indonesia. Tim panelis memberikan pendapatnya secara mandiri tentang tingkat dan kekuatan rekomendasi yang telah dirumuskan oleh tim penyusun.

4.2 Pertanyaan Kunci

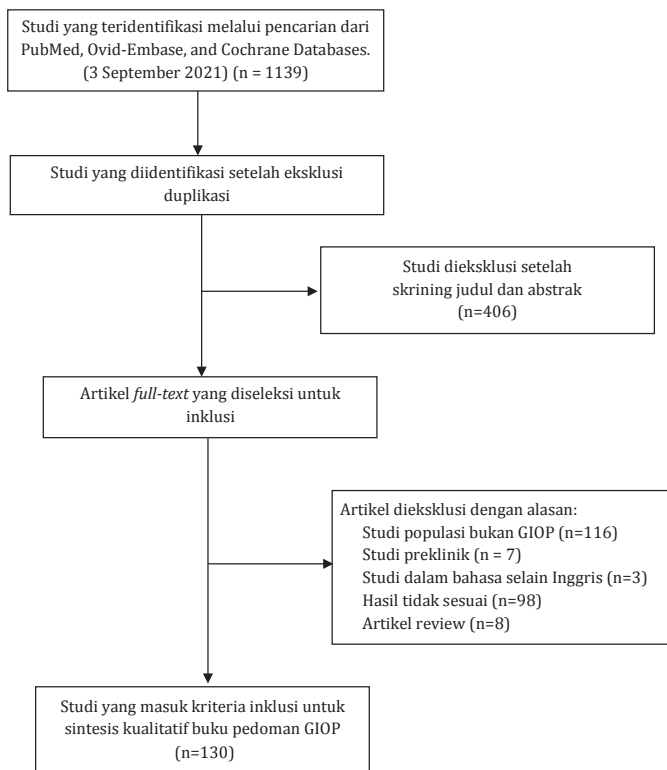
Tim penyusun telah menetapkan pertanyaan kunci untuk penyusunan rekomendasi GIOP di Indonesia

1. Siapa saja yang perlu dilakukan deteksi dini untuk GIOP?
2. Pemeriksaan penunjang apa yang diperlukan untuk deteksi dini GIOP?
3. Bagaimana melakukan asesmen ulang pada pasien dengan kecurigaan GIOP?
4. Bagaimana penggunaan steroid secara rasional untuk mencegah terjadinya GIOP?
5. Bagaimana peran kalsium dan vitamin D dalam pencegahan GIOP?
6. Bagaimana peran gaya hidup sehat dalam pencegahan GIOP?
7. Bagaimana peran edukasi pada tatalaksana GIOP?
8. Bagaimana peran gaya hidup sehat pada tatalaksana GIOP?
9. Bagaimana peran aktivitas fisik pada tatalaksana GIOP?
10. Bagaimana peran kalsium dan vitamin D pada tatalaksana GIOP?
11. Bagaimana peran bisfosfonat pada tatalaksana GIOP?
12. Bagaimana peran denosumab dan teriparatide pada tatalaksana GIOP?
13. Kapan terapi farmakologi bisa mulai diberikan pada pasien GIOP?
14. Sampai kapan terapi farmakologi diberikan pada pasien GIOP?
15. Bagaimana melakukan evaluasi hasil pengobatan pasien GIOP?

16. Bagaimana memonitor efek samping yang muncul terkait pemberian terapi bisfosfonat?
17. Bagaimana menegakkan adanya gagal terapi pada GIOP?

Penyusunan Rekomendasi

Pencarian literatur dilakukan secara online dengan menggunakan *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Cochrane Databases*. Literatur dibatasi hanya untuk yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris, jenis studi meta analisis, telaah sistematis, uji klinis, *randomized controlled trials* (RCT), dan studi observasional, terbatas pada populasi manusia usia dewasa di atas 19 tahun ke atas dan waktu pencarian antara Januari 2011 – September 2021. Dari hasil pencarian literatur awal, ditemukan 362 artikel yang relevan. Setelah dilakukan telaah artikel secara menyeluruh, tim penyusun mempersempit daftar artikel menjadi 130 artikel untuk dimasukkan dalam penyusunan pedoman (gambar 3.1).



Gambar 4.1 Diagram Pencarian Literatur Sistematis dan Proses Seleksi Studi Untuk Pembuatan Buku Pedoman GIOP.

Tim penyusun merumuskan pernyataan rekomendasi berdasarkan pertanyaan kunci, selanjutnya tim penyusun menentukan *level of evidence* (LOE) dan *grades of recommendation* (GOR) dengan merujuk pada ketentuan pada Tabel 4.1. LOE merupakan sistem hierarki klasifikasi bukti berdasarkan kualitas metodologi desain, validitas dan penerapannya pada perawatan pasien. Sedangkan GOR didasarkan pada LOE dengan mempertimbangkan derajat bukti secara keseluruhan dan pertimbangan *judgement* dari pembuat rekomendasi. Kekuatan rekomendasi dikembangkan berdasarkan pertimbangan biaya, nilai, preferensi, kelayakan dan penilaian risiko-manfaat, serta bersamaan dengan penilaian kualitas bukti ilmiah yang tersedia.⁶⁹

Tabel 4.1 *Level of Evidence dan Grades of Recommendation*

<i>Level of evidence (LOE)</i>	<i>Grades of recommendation (GOR)</i>
I. Meta-analisis kualitas tinggi atau ulasan sistematik terhadap <i>Randomized Clinical Trial</i> (RCT) atau RCT individu dengan bias risiko rendah	A. Rekomendasi kuat: merujuk pada studi derajat I
II. Ulasan sistematik kualitas tinggi terhadap studi observasional (kasus kontrol/kohort) atau studi observasional individu	B. Rekomendasi sedang: merujuk pada studi derajat II atau ekstrapolasi dari studi derajat I
III. Studi non analitik (laporan kasus atau kasus seri)	C. Rekomendasi lemah: merujuk pada studi derajat III atau ekstrapolasi studi derajat II
IV. Studi non analitik (laporan kasus atau kasus seri)	D. Rekomendasi konsensus: pendapat ahli berdasarkan kekuatan bukti yang terbatas

Setelah diskusi secara langsung, setiap rekomendasi yang disepakati oleh tim penyusun dilanjutkan penetapan LOE dan GOR. Pernyataan rekomendasi kemudian didiskusikan dengan tim pengarah yang mempunyai pengalaman klinis tatalaksana GIOP untuk mendapatkan saran perbaikan. Langkah terakhir adalah menentukan *level of agreement* (LOA) dari setiap rekomendasi oleh tim panelis yang telah ditunjuk oleh PB IRA. Tim panelis berjumlah 47 orang terdiri dari para dokter Spesialis Penyakit Dalam Subspesialis 7 Reumatologi yang telah bekerja lebih dari 5 tahun. Anggota tim panelis diminta untuk memberikan nilai pada setiap rekomendasi dengan skala 0-10 dengan 0 yang berarti tidak ada kesepakatan sama sekali dan 10 merupakan kesepakatan penuh, disertai komentar jika memberikan nilai di bawah 7. Setiap rekomendasi dengan nilai di bawah 7 akan didiskusikan kembali oleh tim penyusun untuk merevisi rekomendasi yang akan dimintakan kembali penilaian LOA dari tim panelis.

BAB V

PENAPISAN DAN PENILAIAN ULANG TERHADAP GIOP

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1.	Pasien yang mendapatkan terapi glukokortikoid dosis setara prednison ≥ 5 mg/hari selama lebih dari atau sama dengan tiga bulan perlu dilakukan penapisan terhadap GIOP.	I	A	9,5
2.	Penapisan awal terhadap GIOP dilakukan dengan pemeriksaan BMD (I/A), foto polos radiologi (II/C), penilaian risiko fraktur (II/C), penanda tulang (II/C), evaluasi klinis (IV/B), serta kadar kalsium dan vitamin D (IV/C).	I-IV	A-C	9,4
3.	Pasien yang menggunakan glukokortikoid dengan dosis setara dengan prednison ≥ 5 mg/hari selama lebih dari sama dengan 3 bulan namun belum mengalami GIOP dilakukan penilaian ulang setiap 6-12 bulan dengan menggunakan evaluasi klinis dan/atau BMD dan/atau foto polos radiologi, dan/atau penilaian risiko fraktur dan/atau penanda tulang dan/atau kadar kalsium dan vitamin D.	IV	B	9,4

Rekomendasi 1. Pasien yang mendapatkan terapi glukokortikoid dosis setara prednison ≥ 5 mg/hari selama lebih dari atau sama dengan tiga bulan perlu dilakukan penapisan terhadap GIOP (I/A)

Glukokortikoid telah dibuktikan melalui studi meta-analisis ataupun uji klinik dapat menurunkan densitas tulang maupun meningkatkan risiko fraktur secara signifikan. Meta-analisis yang dilakukan oleh Laliberte menunjukkan tujuh studi dengan populasi yang mendapatkan terapi glukokortikoid dengan dosis setara dengan prednison 5 mg atau lebih selama 3 bulan memiliki risiko untuk mengalami osteoporosis.⁷⁰ Studi GIOTTO juga menunjukkan adanya penurunan skor-T < -2.5 pada BMD tulang belakang dan femur pasien yang mendapatkan prednison dosis ≥ 5 mg dan fraktur baru pada pasien selama menerima terapi glukokortikoid.⁷¹ Deteksi dini osteoporosis pada pasien yang mendapatkan terapi glukokortikoid direkomendasikan dilakukan dalam tiga bulan pertama pasien menerima terapi glukokortikoid setara prednison ≥ 5 mg dosis harian dikarenakan adanya bukti peningkatan risiko fraktur dua kali lipat dalam tiga bulan pertama penggunaan steroid.⁷² Penurunan massa tulang secara cepat sekitar

6% hingga 12% juga terjadi pada tiga sampai enam bulan pertama terapi steroid.⁷³ Selain itu, terdapat studi yang menunjukkan bahwa pada pasien yang menerima terapi prednisolon 5 mg/hari selama ≥ 3 bulan mempunyai skor yang menunjukkan terjadinya penurunan kepadatan massa tulang, ditandai dengan TBS skor-Z yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan terapi glukokortikoid.⁷⁴

Insiden fraktur terkait GIOP juga dipengaruhi oleh durasi penggunaan (dosis kumulatif) dan dosis harian glukokortikoid. Rerata insiden fraktur adalah 9,0 (95% CI 5,7-13,7) per 1000 orang/tahun pada pasien yang menggunakan glukokortikoid dengan dosis harian setara prednison < 5 mg dan meningkat menjadi 16 kali (95% CI 11-22,6) pada pasien yang menggunakan glukokortikoid dosis harian setara prednison ≥ 5 mg.⁷⁵ Studi lain menunjukkan bahwa risiko relatif fraktur panggul pada pasien yang mengonsumsi prednisolon 2,5 mg/hari adalah 0,99 dibandingkan dengan kontrol. Namun, pada penggunaan prednisolon dosis 2,5 - 7,5 mg/hari terjadi peningkatan risiko fraktur panggul menjadi 1,77 dan pada penggunaan prednisolon dosis $\geq 7,5$ mg/hari meningkat menjadi 2,27 dibandingkan kontrol.⁷² Terdapat juga studi yang menunjukkan dosis kumulatif prednison > 1 gram menyebabkan peningkatan risiko fraktur panggul 2.9 kali dibandingkan dengan pasien yang menggunakan steroid jangka pendek dengan dosis kumulatif < 1 gram.⁷⁶

Rekomendasi 2. Penapisan awal terhadap GIOP dilakukan dengan pemeriksaan BMD (I/A), foto polos radiologi (II/C), penilaian risiko fraktur (II/C), penanda tulang (II/C), evaluasi klinis (IV/B), serta kadar kalsium dan vitamin D (IV/C)

Penapisan Awal GIOP dengan Pemeriksaan BMD

BMD merupakan pemeriksaan penunjang utama untuk menilai kepadatan tulang dan memprediksi adanya fraktur baru pada pasien yang menerima terapi glukokortikoid. Setiap penurunan skor-T BMD 1 poin, risiko fraktur meningkat menjadi 1,85.^{70,71,77-81} Pemeriksaan BMD dilakukan menggunakan DXA untuk mengukur jumlah kalsium dan mineral lain dalam tulang. Hasil BMD menunjukkan kepadatan tulang seseorang dalam bentuk skor-T dan skor-Z serta mengevaluasi kemungkinan adanya penurunan massa tulang yang menyebabkan tulang menjadi lebih rapuh dan mudah untuk patah. Skor-T adalah standar deviasi kepadatan tulang pasien dibandingkan dengan kepadatan tulang populasi orang dewasa muda normal dengan jenis kelamin yang sama sedangkan skor-Z

merupakan perbandingan kepadatan tulang yang dibandingkan dengan individu lain dengan usia dan jenis kelamin yang sama. Interpretasi hasil skor-T tersebut digunakan dalam mendiagnosis osteoporosis. Adapun interpretasi dari skor-T tersebut ditunjukkan dalam tabel berikut ini:

Tabel 5.1. Interpretasi Skor-T pada Pemeriksaan BMD

Nilai Skor-T	Interpretasi
Lebih tinggi dari atau sama dengan -1	Normal
Antara -1 sampai -2.5	Osteopenia
Sama atau kurang dari -2.5	Osteoporosis

Jenis pemeriksaan BMD yang sering dilakukan pada pasien dengan risiko GIOP menggunakan DXA sentral untuk mengukur kepadatan tulang panggul dan tulang belakang lumbar.⁸² Beberapa studi merekomendasikan pemeriksaan BMD pada pasien dewasa yang akan menerima terapi glukokortikoid atau sedang menerima terapi glukokortikoid, tanpa memandang dosis dan durasi glukokortikoid.^{83,84} Meskipun BMD direkomendasikan sebagai pemeriksaan penunjang utama untuk penilaian GIOP, terdapat perdebatan tentang ambang batas skor T yang tepat untuk dianggap sebagai risiko dan sebagai indikasi untuk pengobatan pada pasien yang menggunakan glukokortikoid: kriteria diagnostik osteoporosis pada pasien yang menerima terapi glukokortikoid sama seperti pada wanita pasca menopause (skor-T $\leq -2,5$), tetapi ambang batas yang lebih tinggi yaitu skor-T $\leq -1,5$ atau $\leq -2,0$ direkomendasikan untuk memulai intervensi, karena terjadi penurunan massa tulang lebih dari 10% selama tahun pertama penggunaan glukokortikoid. Dengan demikian, pendekatan praktis yang direkomendasikan adalah dengan melakukan pengukuran BMD pada pengguna glukokortikoid (secara optimal pada awal pengobatan). Namun, di luar BMD, diperlukan pendekatan risiko dan penilaian klinis yang lebih komprehensif.⁴⁰

Penapisan Awal GIOP dengan Pemeriksaan Foto Polos Radiologi

Tulang vertebra merupakan tulang yang paling sering mengalami fraktur pada pasien yang mengonsumsi glukokortikoid jangka panjang. Oleh karena itu, pemeriksaan foto polos radiologi tulang belakang, baik pada toraks maupun lumbal pada posisi AP dan lateral memiliki peran penting untuk mendiagnosis terjadinya fraktur pada pasien yang menerima terapi glukokortikoid. Pemeriksaan radiografi tulang belakang merupakan hal yang penting untuk dikerjakan, karena hampir 33% pasien yang mendapatkan terapi glukokortikoid mengalami fraktur tulang belakang, dan hanya 10% yang

mengalami gejala klinis.^{25,85} Selain itu, fraktur tulang belakang pada pasien pengguna steroid bisa terjadi meskipun skor BMD masih normal.⁷⁷ Sebuah studi potong lintang menggunakan radiografi torakolumbal untuk menghitung TBS menunjukkan pada pasien yang menerima terapi prednisolon 5 mg/hari selama ≥ 3 bulan mempunyai skor TBS yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan terapi glukokortikoid.⁷⁴ Demikian juga terdapat beberapa studi yang merekomendasikan pemeriksaan radiografi khususnya pada pasien yang menerima terapi glukokortikoid setara prednison ≥ 5 mg/hari selama ≥ 3 bulan dan dilanjutkan setiap 6 bulan selama tahun pertama terapi glukokortikoid, serta setiap 1-2 tahun jika pasien masih rutin mengonsumsi glukokortikoid.⁸⁶ Di Indonesia, alat pemeriksaan BMD masih terbatas, sehingga pada kondisi rumah sakit yang tidak mempunyai alat pemeriksaan BMD, deteksi dini fraktur pada GIOP dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan radiografi tulang belakang.

Penapisan Awal GIOP dengan Penilaian Risiko Fraktur

Penilaian risiko fraktur untuk deteksi dini juga direkomendasikan oleh berbagai studi menggunakan bermacam-macam cara, salah satunya yang paling sering digunakan adalah dengan *fracture risk assessment tool* (FRAX). Skor FRAX dibuat oleh WHO untuk memperkirakan risiko 10 tahun patah tulang pinggul dan patah tulang mayor lainnya (tulang belakang, humerus atau patah pergelangan tangan) berdasarkan faktor risiko klinis, dengan atau tanpa BMD. Sebuah studi potong-lintang menunjukkan bahwa FRAX bisa memperkirakan risiko 10 tahun patah tulang osteoporosis mayor dan patah tulang panggul tanpa menggunakan BMD dan foto polos radiologi pada pasien yang rutin mengonsumsi glukokortikoid.⁸⁷ Studi kohort yang dilakukan sebelumnya juga menunjukkan bahwa skor FRAX pada pasien yang rutin mengonsumsi glukokortikoid secara signifikan memiliki probabilitas terjadinya fraktur yang lebih tinggi dibandingkan dengan subjek yang tidak mengonsumsi glukokortikoid, meskipun hasil BMD antara kedua kelompok tersebut masih didapatkan tidak ada perbedaan.⁸⁸

Faktor risiko yang termasuk dalam FRAX adalah: usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), riwayat fraktur, riwayat orang tua patah tulang pinggul, riwayat merokok, asupan alkohol, penggunaan glukokortikoid, arthritis reumatoid, serta penyebab lain dari osteoporosis sekunder. Faktor risiko klinis ini sebagian besar tidak tergantung pada BMD sehingga dapat membantu penilaian risiko patah tulang. Namun, FRAX tidak dapat digunakan pada wanita *pre-menopause*, pria berusia <40 tahun dan pada subjek yang sebelumnya diobati dengan obat anti-osteoporosis.

Salah satu keterbatasan FRAX adalah penggunaan glukokortikoid oral dimasukkan sebagai faktor risiko dikotomis dan tidak memperhitungkan dosis glukokortikoid dan durasi penggunaan. Selain itu, FRAX tidak memperhitungkan perbedaan risiko antara penggunaan sebelumnya dan saat ini. FRAX mengasumsikan dosis rata-rata prednisolon (2,5 - 7,5 mg/hari atau yang setara) dan mungkin meremehkan risiko patah tulang pada pasien yang menggunakan dosis yang lebih tinggi dan mungkin melebih-lebihkan risiko pada mereka yang menggunakan dosis yang lebih rendah. Selain itu, nilai prediktif FRAX telah divalidasi terutama untuk fraktur non-vertebral sedangkan fraktur yang paling banyak ditemukan pada pengguna glukokortikoid justru adalah fraktur pada tulang vertebra. Meskipun demikian, dalam menginterpretasi hasil dari skor FRAX tersebut, perlu dilakukan penyesuaian khususnya terhadap dosis glukokortikoid yang dikonsumsi oleh pasien⁶⁹, yang ditunjukkan pada tabel berikut ini:

Tabel 5.2. Faktor Pengali Hasil Skor FRAX Disesuaikan dengan Dosis Glukokortikoid

Dosis Steroid	Skor Dikalikan
Risiko fraktur Pinggang	
Prednison <2,5 mg/hari	0,65
Prednison ≥7,5 mg/hari	1,20
Risiko fraktur osteoporosis mayor	
Prednison <2,5 mg/hari	0,80
Prednison ≥7,5 mg/hari	1,15

Hasil luaran dari penghitungan skor FRAX adalah berupa persentase kemungkinan terjadinya fraktur osteoporosis mayor dan risiko fraktur pinggang dalam 10 tahun mendatang. Semakin tinggi persentase yang ditunjukkan maka semakin tinggi pula kemungkinan untuk terjadinya fraktur. Luaran yang diperoleh dari skor FRAX tersebut akan mengklasifikasikan pasien menjadi berisiko rendah, sedang, atau tinggi terhadap fraktur. Hasil yang diperoleh harus sudah merupakan hasil yang disesuaikan dengan dosis glukokortikoid yang dikonsumsi. Pembagian risiko fraktur tersebut ditunjukkan pada tabel berikut ini:

Tabel 5.3. Interpretasi Risiko Fraktur pada Pemeriksaan FRAX

Interpretasi	Risiko Fraktur Osteoporosis Mayor dalam 10 tahun	Risiko Fraktur Pinggang dalam 10 tahun
Risiko fraktur tinggi	≥20%	≥3%
Risiko fraktur sedang	10-19%	>1 - 3%
Risiko fraktur rendah	<10%	≤1%

Penapisan Awal GIOP dengan Pemeriksaan Penanda Biokimiawi Tulang

Meskipun BMD merupakan pemeriksaan penunjang utama untuk mendiagnosis osteoporosis menurut rekomendasi WHO, kualitas tulang juga menentukan kekuatan tulang dan risiko fraktur. Selain itu, beberapa uji klinis telah menunjukkan bahwa penurunan risiko fraktur yang terjadi setelah pemberian terapi anti-resorptif dapat terjadi secara independen atau tidak berhubungan dengan BMD.²⁶ Oleh karena itu, untuk penilaian lengkap kekuatan tulang, BMD sebaiknya dikombinasikan dengan penilaian kualitas tulang. Salah satu kontributor penting untuk menilai kualitas tulang adalah kecepatan remodeling tulang, yang dapat dinilai dengan pengukuran penanda biokimiawi tulang atau *bone turnover markers* (BTM). Meskipun penanda biokimiawi tulang dapat memberikan informasi tambahan untuk risiko fraktur, besarnya variabilitas pemeriksaan BTM menyebabkan pemeriksaan ini tidak rutin digunakan sebagai tes skrining atau tes diagnostik untuk osteoporosis.

Pemeriksaan BTM pada penilaian awal pasien yang menerima terapi glukokortikoid bertujuan untuk membantu identifikasi pasien berisiko tinggi fraktur pada masa mendatang dan sebagai dasar untuk pemantauan efektivitas serta respons pasien ketika mendapatkan terapi anti osteoporosis.⁸² Sebuah penelitian kohort observasional oleh Tanaka et al. menunjukkan adanya peningkatan penanda resorpsi tulang, meliputi *N-telopeptide* (NTx) serum, *C-telopeptide* (CTx) serum, dan NTx urine setelah penggunaan terapi glukokortikoid selama 1 minggu. Akan tetapi, penelitian tersebut tidak menunjukkan adanya perubahan pada penanda pembentukan tulang seperti *bone alkaline phosphatase* (BAP).⁹⁰ Studi lain menunjukkan bahwa pemeriksaan *osteocalcin* dapat digunakan untuk memantau metabolisme tulang pada pasien artritis reumatoid yang memperoleh glukokortikoid.⁹¹

Penapisan Awal GIOP dengan Evaluasi Klinis

Pada pasien dewasa, penilaian awal klinis risiko fraktur harus dilakukan secepat mungkin, minimal dalam 3 bulan setelah memulai terapi glukokortikoid jangka panjang. Pemeriksaan klinis awal bisa dilakukan dengan anamnesis riwayat penggunaan glukokortikoid secara detail (dosis, durasi, dan cara penggunaan), riwayat jatuh, riwayat fraktur, penilaian risiko jatuh, penilaian risiko fraktur (malnutrisi, penurunan berat badan atau berat badan rendah, hipogonadisme, hiperparatiroid sekunder, penyakit tiroid, riwayat keluarga patah tulang panggul, riwayat penggunaan alkohol atau riwayat merokok) dan penyakit komorbid lain. Pada pemeriksaan fisik dapat dilakukan pengukuran berat badan dan tinggi badan (tanpa menggunakan sepatu), uji kekuatan

otot, pemeriksaan fisik klinis tanda-tanda fraktur yang tidak terdiagnosis (nyeri tekan pada tulang belakang, deformitas, berkurangnya ruang antara kosta bawah dan pelvis bagian atas) sesuai usia pasien.

Penapisan Awal GIOP dengan Pemeriksaan Kadar Kalsium dan Vitamin D

Kalsium dan vitamin D merupakan zat yang penting dalam menjaga kesehatan tulang dan mencegah osteoporosis. Studi potong-lintang sebelumnya menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang kurang (<30 ng/ml) berhubungan dengan kejadian fraktur pinggul dan vertebra.⁹² Penelitian lain juga menunjukkan bahwa memperbaiki kadar kalsium yang mengalami defisiensi ternyata dapat mencegah terjadinya fraktur vertebra pada wanita pascamenopause.⁹³ Meskipun tidak ada penelitian langsung yang menunjukkan adanya peran pemeriksaan kalsium dan vitamin D pada pasien GIOP, tim penyusun masih merekomendasikan untuk melakukan pemeriksaan kadar kalsium dan vitamin D pada pasien yang mengonsumsi glukokortikoid dengan dosis setara prednison ≥ 5 mg/hari selama ≥ 3 bulan. Tim ahli merekomendasikan bahwa kadar kalsium dan vitamin D sebaiknya tetap dipertahankan normal pada pasien yang mengonsumsi glukokortikoid tersebut.

Rekomendasi 3. Pasien yang menggunakan glukokortikoid dengan dosis setara dengan prednison ≥ 5 mg/hari selama lebih dari sama dengan 3 bulan namun belum mengalami GIOP dilakukan penilaian ulang setelah 6-12 bulan dari penapisan awal, dengan menggunakan evaluasi klinis dan/atau BMD dan/atau foto polos radiologi, dan/atau penilaian risiko fraktur dan/atau penanda tulang dan/atau kadar kalsium dan vitamin D (IV/B)

Pasien yang masih mendapatkan terapi glukokortikoid, namun belum dinyatakan GIOP pada pemeriksaan awal serta belum diberikan terapi khusus untuk osteoporosis (selain kalsium dan vitamin D), penilaian ulang dilakukan kembali setelah 6-12 bulan dari penapisan awal. Pada pasien usia ≥ 40 tahun, penilaian ulang bisa dilakukan dengan skor FRAX atau BMD jika tersedia dan dapat dilakukan setiap 1-3 tahun. Penilaian ulang harus dilakukan lebih awal dalam 1-3 tahun pada pasien usia ≥ 40 tahun yang menerima dosis glukokortikoid sangat tinggi (dosis awal prednison ≥ 30 mg/hari, dosis kumulatif >5 gram pada tahun sebelumnya). Penilaian ulang bisa ditunda menjadi lebih lama atau lebih jarang untuk pasien ≥ 40 tahun yang menerima terapi glukokortikoid dosis rendah dan tidak mempunyai faktor risiko osteoporosis.⁸³

Pasien berusia <40 tahun yang masih mendapatkan glukokortikoid, namun belum dinyatakan GIOP pada pemeriksaan awal, serta memiliki risiko sedang hingga tinggi untuk mengalami fraktur (terdapat riwayat fraktur, skor-Z BMD <-3, konsumsi prednison dosis tinggi [≥ 30 mg/hari, dosis kumulatif >5 gram pada tahun sebelumnya] selama setahun sebelumnya, atau mempunyai faktor risiko osteoporosis multipel), pemeriksaan BMD harus dilakukan setiap 2-3 tahun.⁸³

BAB VI

PENCEGAHAN GIOP

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
4.	Glukokortikoid direkomendasikan untuk digunakan dengan dosis harian maupun kumulatif yang paling rendah dengan durasi sesingkat mungkin untuk mencegah terjadinya GIOP	II	B	9,7
5.	Konsumsi kalsium dan vitamin D melalui diet atau suplemen direkomendasikan untuk pencegahan GIOP	I	A	9,6
6.	Modifikasi gaya hidup seperti diet yang seimbang, menjaga berat badan secara ideal, penghentian merokok dan konsumsi alkohol, serta latihan fisik secara rutin direkomendasikan untuk pencegahan GIOP	IV	C	9,6

Rekomendasi 4. Glukokortikoid direkomendasikan untuk digunakan dengan dosis harian maupun kumulatif yang paling rendah dengan durasi sesingkat mungkin untuk mencegah terjadinya GIOP (II/B)

Penggunaan glukokortikoid oral menyebabkan peningkatan risiko fraktur tulang belakang hampir tiga kali lipat (RR 2,86, 95% CI 2,56-3,6) dan peningkatan risiko fraktur tulang panggul dua kali lipat (RR 2,01, 95% CI 1,74-2,29).⁷³ Insiden fraktur akibat glukokortikoid dipengaruhi oleh durasi penggunaan (dosis kumulatif) maupun dosis harian glukokortikoid. Rerata insiden fraktur tulang belakang pada pasien yang menerima terapi glukokortikoid ≤ 6 bulan adalah 5,1% (95% CI 2,8-8,2%) dan pada pengguna glukokortikoid jangka panjang (> 6 bulan) adalah 3,2% (95% CI 1,8-5,0%).⁹⁴ Selain itu, peningkatan risiko fraktur yang signifikan juga dilaporkan pada pasien yang memperoleh glukokortikoid dengan dosis berapa pun selama ≥ 3 bulan.⁹⁵ Rerata insiden fraktur adalah 9,0 kali lipat (95% CI 5.7-13.7) pada pasien yang menggunakan glukokortikoid dosis harian < 5 mg/hari dan meningkat menjadi 16 (95% CI 11-22.6) kali lipat pada pasien yang menggunakan glukokortikoid dosis harian setara prednison ≥ 5 mg/hari.^{75,96} Penggunaan glukokortikoid dosis rendah yang setara dengan hidrokortison 21,9 mg/hari juga dilaporkan tidak menyebabkan penurunan BMD atau perubahan penanda biokimiawi tulang.⁹⁷ Berdasarkan dosis kumulatif glukokortikoid yang dikonsumsi, rerata insiden fraktur adalah sebesar 4,6 kali lipat (95% CI 3,8-5,4) pada dosis kumulatif 0,675 gr dan meningkat menjadi 13,4 kali lipat (95% CI 10,7-16,7) pada dosis kumulatif $\geq 5,4$ gr.⁷⁵ Tingginya dosis kumulatif tersebut juga berhubungan

secara signifikan dengan terjadinya osteoporosis dan peningkatan risiko fraktur pada beberapa studi lainnya.^{85,98,99}

Efek pemberian glukokortikoid non-oral menunjukkan risiko fraktur yang lebih rendah dibandingkan dengan pemberian glukokortikoid oral.¹⁶ Pemberian metilprednisolon dengan dosis *pulse* hingga 1000 mg selama 3 hari untuk kondisi autoimun akut dibuktikan tidak secara signifikan menurunkan BMD.^{96,100,101} Penelitian lain juga menunjukkan bahwa pemberian glukokortikoid inhalasi tidak menurunkan BMD meskipun dapat meningkatkan risiko fraktur. Akan tetapi, studi ini masih terbatas pada pengguna glukokortikoid inhalasi dosis tinggi >7,5 - 8,0 mg prednisolon jangka panjang >6 bulan.^{102,103} Selain itu, pemberian glukokortikoid topikal secara lokal pada mata, telinga, hidung, mulut, dan kulit bahkan pada dosis tinggi dibuktikan tidak meningkatkan risiko fraktur.¹⁰⁴ Oleh karena itu, direkomendasikan bahwa penggunaan glukokortikoid, khususnya glukokortikoid oral sebaiknya menggunakan dosis efektif yang serendah mungkin dengan durasi sesingkat mungkin untuk mencegah terjadinya GIOP pada pasien. Hal ini serupa dengan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian glukokortikoid dengan dosis rendah penting untuk mencegah terjadinya fraktur baru akibat GIOP.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Rekomendasi 5. Konsumsi kalsium dan vitamin D melalui diet atau suplemen direkomendasikan untuk pencegahan GIOP (I/A)

Konsumsi vitamin D dan kalsium yang adekuat terbukti efektif untuk mencegah terjadinya GIOP. Sebuah penelitian meta-analisis yang mengamati sebanyak 16 uji klinis pasien yang menerima terapi glukokortikoid menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan suplementasi kalsium yang dikombinasikan dengan vitamin D mempunyai BMD vertebra lumbal dan leher femur yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang hanya menerima suplemen kalsium monoterapi atau tidak diberikan suplementasi.¹⁰⁸ Pemberian suplementasi kalsitriol dikombinasikan dengan kalsium karbonat juga menunjukkan peningkatan BMD vertebra lumbal yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan pasien yang hanya diberi terapi kalsium karbonat pada pasien yang mengonsumsi glukokortikoid.¹⁰⁹

Metabolit dan analog vitamin D juga dibuktikan dalam beberapa penelitian terbaru dapat memberikan efek pencegahan yang baik terhadap terjadinya GIOP. Alfakalsidol dan kalsitriol memberikan efek peningkatan BMD vertebra lumbal dan leher femur

yang lebih tinggi dibandingkan dengan suplemen vitamin D biasa (kolekalsiferol dan ergocalciferol). Kombinasi alfacalcidol dan kalsium menghasilkan peningkatan BMD vertebra lumbal paling besar (*mean difference* [MD] 6,05, 95% CI: 4,18 - 16,18) dibandingkan dengan tanpa pemberian suplemen. Kombinasi kalsitriol dan kalsium menghasilkan peningkatan BMD leher femur paling besar (MD 8,46, 95% CI: 4,74 - 21,51) dibandingkan kelompok tanpa perlakuan.¹⁰⁸ Studi yang melakukan analisis efektivitas subgrup analog vitamin D menunjukkan bahwa eldekalsitol 0,75 µg lebih efektif daripada alfakalsidol 1,0 µg dalam meningkatkan BMD pasien yang akan mendapatkan pengobatan glukokortikoid atau baru memulai terapi glukokortikoid (<3 bulan) tanpa riwayat fraktur sebelumnya, belum pernah terdiagnosis osteoporosis, dan belum pernah mendapatkan terapi anti-osteoporosis. Oleh karena itu, eldekalsitol dapat menjadi kandidat obat yang efektif untuk pencegahan primer GIOP.¹¹⁰ Terlepas dari jenis vitamin D yang digunakan, pemberian kalsium yang adekuat (sebanyak 1000-1200 mg/hari) dikombinasikan dengan vitamin D dengan dosis 600-800 U/hari masih direkomendasikan sebagai pencegahan terjadinya GIOP pada pasien yang mengonsumsi glukokortikoid secara kontinyu.⁸³

Rekomendasi 6. Modifikasi gaya hidup seperti diet yang seimbang, menjaga berat badan secara ideal, penghentian merokok dan konsumsi alkohol, serta latihan fisik secara rutin direkomendasikan untuk pencegahan GIOP (IV/C)

Studi mengenai peran modifikasi gaya hidup seperti pengaruh diet, berhenti merokok, pembatasan asupan alkohol, kafein, dan garam serta aktivitas fisik pada pasien GIOP sangat terbatas dan tidak menunjukkan hasil yang signifikan. Akan tetapi, studi menunjukkan gaya hidup sedenter, merokok, kebiasaan konsumsi alkohol >3 unit/hari pada pasien usia muda mempunyai efek negatif terhadap kesehatan tulang dan risiko jatuh. Pada pasien usia 40-59 tahun, rendahnya asupan protein dan rendahnya berat badan meningkatkan risiko fraktur patologis sebesar 19%.⁷⁷ Meskipun efek modifikasi gaya hidup terkait faktor risiko osteoporosis tidak didapatkan pada pasien yang menggunakan glukokortikoid, beberapa pedoman yang sudah terbit di berbagai negara merekomendasikan diet gizi seimbang, berhenti merokok, pembatasan konsumsi alkohol, dan kafein, untuk pencegahan GIOP melalui ekstrapolasi studi yang ada pada osteoporosis postmenopausal.^{27,77,83,111}

Olahraga teratur, terutama latihan resistensi atau beban, meliputi latihan ekstensor lumbal 1 kali/minggu dan latihan kekuatan otot ekstremitas atas dan bawah 2x/minggu direkomendasikan untuk mencegah penurunan BMD.¹¹² Selain itu, aktivitas harian tingkat sedang seperti berjalan kaki, bersepeda, badminton, tenis direkomendasikan untuk mencegah penurunan BMD.¹¹³ Latihan keseimbangan direkomendasikan terutama untuk pasien yang mempunyai risiko jatuh.^{114,115} Latihan fisik untuk pencegahan GIOP juga harus disesuaikan dengan kondisi penyakit utama dan kondisi lainnya, mengingat pasien dengan risiko GIOP sering menderita penyakit autoimun maupun penyakit lainnya.

BAB VII

TATA LAKSANA GIOP

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
7.	Pasien yang menerima terapi glukokortikoid harus diedukasi mengenai faktor risiko, perjalanan penyakit, pencegahan, dan tatalaksana osteoporosis akibat GIOP	II	A	9,8
8.	Modifikasi gaya hidup, meliputi diet yang seimbang, mempertahankan berat badan ideal, menghentikan merokok, dan konsumsi alkohol direkomendasikan pada tatalaksana pasien GIOP	IV	B	9,6
9.	Latihan fisik secara teratur yang sesuai dengan kondisi pasien direkomendasikan pada tatalaksana GIOP	III	B	9,6
10.	Konsumsi kalsium dan vitamin D melalui diet atau suplemen direkomendasikan pada tatalaksana pasien GIOP	I	A	9,7
11.	Terapi farmakologis dapat dimulai pada pasien dewasa yang mengonsumsi glukokortikoid setara prednison dengan dosis ≥ 5 mg/hari selama ≥ 3 bulan dengan nilai skor BMD skor-T ≤ -2.0 atau dengan riwayat fraktur osteoporosis atau dengan risiko sedang hingga tinggi terhadap fraktur	II	A	9,5
12.	Bisfosfonat (alendronate, risedronate, zoledronate) direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk pasien GIOP (I/A). Jika tidak tersedia obat tersebut, ibandronate direkomendasikan sebagai alternatif terapi bisfosfonat pada pasien GIOP (II/B).	I-II	A-B	9,3
13.	Denosumab atau teriparatide direkomendasikan untuk tatalaksana pasien GIOP yang tidak merespon adekuat setelah pemberian bisfosfonat atau memiliki kontraindikasi terhadap terapi bisfosfonat.	II	B	9,5
14.	Terapi farmakologis pada GIOP sebaiknya diteruskan selama pasien masih diberikan terapi glukokortikoid. Apabila terapi glukokortikoid dihentikan, penghentian terapi osteoporosis (<i>drug holiday</i>) mengacu pada osteoporosis postmenopausal.	IV	C	9,2

Rekomendasi 7. Pasien yang menerima terapi glukokortikoid harus diedukasi mengenai faktor risiko, perjalanan penyakit, pencegahan, dan tatalaksana osteoporosis akibat GIOP (II/A)

Edukasi harus diberikan kepada setiap pasien GIOP dengan tujuan untuk meningkatkan partisipasi pasien dalam tatalaksana penyakit. Pemberian edukasi kepada pasien meliputi penjelasan mengenai penyakit, faktor risiko, perjalanan penyakit, pencegahan,

kondisi pasien saat ini, rencana pengobatan, dan penjelasan mengenai prognosis penyakit. Studi menunjukkan bahwa edukasi pada pasien GIOP mampu meningkatkan kesadaran pasien terhadap GIOP (64 vs 85 ($p=0,001$), meningkatkan durasi latihan fisik (55% vs. 90% ($p=0,001$), serta meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan osteoporosis.¹¹⁶ Edukasi terhadap pasien maupun dokter mengenai tatalaksana GIOP meningkatkan inisiasi pemberian suplemen kalsium dan vitamin D, meningkatkan inisiasi tatalaksana osteoporosis pada pasien risiko tinggi GIOP (RD=20%, 95% CI: 7-33%), dan meningkatkan pemeriksaan BMD pada pasien terindikasi GIOP (RD=40%, 95% CI: 32-48%).⁷⁰ Selain itu, kerja sama antara tenaga medis, paramedis (apoteker, perawat), dan pasien penting untuk meningkatkan kepatuhan berobat dan keberhasilan pengobatan. Akan tetapi, penelitian lain yang dilakukan dengan metode edukasi menggunakan internet dan video menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan terhadap tingkat persepsian obat anti osteoporosis pada pasien GIOP.¹¹⁷ Hal ini menunjukkan bahwa edukasi secara langsung melalui interaksi tatap muka dokter dengan pasien akan lebih efektif dibandingkan dengan edukasi secara tidak langsung melalui internet atau video.

Rekomendasi 8. Modifikasi gaya hidup, meliputi diet yang seimbang, mempertahankan berat badan ideal, menghentikan merokok dan konsumsi alkohol direkomendasikan pada tatalaksana pasien GIOP (IV/B)

Penelitian mengenai peran tatalaksana non-farmakologis seperti pengaruh diet, berhenti merokok, maupun pembatasan asupan alkohol pada pasien GIOP masih sangat terbatas. Meskipun demikian, efek modifikasi gaya hidup meliputi pemberian diet yang seimbang^{118,119}, mempertahankan berat badan yang ideal¹²⁰⁻¹²¹, menghentikan merokok¹²²⁻¹²⁴, serta menghentikan konsumsi alkohol¹²⁵⁻¹²⁷ mempunyai efek yang positif dalam tatalaksana pasien osteoporosis *post-menopause*. Oleh karena itu, tim penyusun memutuskan bahwa modifikasi gaya hidup, meliputi diet yang seimbang, mempertahankan berat badan yang ideal, menghentikan merokok dan konsumsi alkohol direkomendasikan sebagai tatalaksana non-farmakologis untuk GIOP.

Rekomendasi 9. Latihan fisik secara teratur yang sesuai dengan kondisi pasien direkomendasikan pada tatalaksana GIOP (III/B)

Latihan fisik secara teratur direkomendasikan pada tatalaksana pasien GIOP karena dapat mengembalikan BMD pasien seperti sebelum menerima terapi glukokortikoid saat diberikan bersamaan dengan terapi farmakologis untuk GIOP. Studi pada pasien resipien transplantasi jantung yang menerima terapi glukokortikoid menunjukkan bahwa latihan menggunakan tahanan atau *resistance exercise* berupa latihan ekstensor lumbal 1 kali/minggu dan latihan tahanan pada ekstremitas atas dan bawah sebanyak 2 kali/minggu

dengan diberi pengobatan alendronate menunjukkan angka BMD yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan pasien yang hanya menerima alendronate.¹²⁸ Latihan ekstensor lumbal 1 kali/minggu pada pasien resipien transplantasi jantung yang menerima terapi glukokortikoid juga menunjukkan angka BMD lumbal yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak melakukan latihan fisik.¹²⁹ Olahraga aerobik seperti jalan dan jogging selama 15-30 menit 4 kali/minggu mampu menghambat penurunan BMD secara signifikan pada pasien yang menerima terapi glukokortikoid.¹³⁰ Selain itu, latihan fisik untuk meningkatkan kekuatan dan ketahanan otot 60 menit per sesi 2 kali/minggu secara signifikan menghambat penurunan BMD panggul pada pasien artritis reumatoid yang menerima terapi glukokortikoid jangka panjang.¹¹² Meskipun demikian, pemilihan tipe dan durasi latihan fisik yang dilakukan sebaiknya disesuaikan dengan kondisi pasien yang bersangkutan, melihat kondisi kapasitas fisik serta keberadaan komorbid yang dimiliki.

Rekomendasi 10. Konsumsi kalsium dan vitamin D melalui diet atau suplemen direkomendasikan pada tatalaksana pasien GIOP (I/A)

Kalsium dan Vitamin D merupakan nutrisi yang berperan penting untuk menjaga kesehatan tulang. Selain berperan dalam pencegahan GIOP, studi yang ada menunjukkan bahwa kombinasi kalsium dan vitamin D juga bermanfaat sebagai terapi pada pasien GIOP. Pasien yang menerima glukokortikoid harus mendapat asupan kalsium dan vitamin D disesuaikan berdasarkan usia yang diutamakan melalui diet. Akan tetapi pemberian kalsium atau vitamin D saja secara tunggal ternyata tidak terbukti efektif dalam tatalaksana pasien GIOP.^{109,131} Pemberian kalsium karbonat dikombinasikan dengan kalsitriol terbukti efektif meningkatkan BMD pasien GIOP secara signifikan dibandingkan dengan pasien GIOP yang hanya menerima suplementasi kalsium ($0,82 \pm 0,19$ g/cm² vs. $0,62 \pm 0,23$ g/cm² $p < 0,05$).¹⁰⁹

Analog vitamin D aktif terbukti lebih efektif mempertahankan BMD dan menurunkan risiko fraktur vertebra dibandingkan dengan kalsiferol saja, kalsium saja, plasebo, atau tanpa pemberian terapi.¹¹⁰ Selain itu, pemberian vitamin D analog bersamaan dengan pemberian obat antiresorptif secara signifikan meningkatkan BMD, menurunkan marker penanda tulang, dan menurunkan insiden fraktur tulang selama 1 tahun pengobatan.^{90,132,133} Studi yang melakukan analisis efektivitas analog vitamin D menunjukkan bahwa eldekalsitol lebih efektif daripada alfacalsidol dalam mempertahankan BMD pasien GIOP pada 12 bulan dan 24 bulan setelah terapi (0,97%, $p < 0,05$ dan 1,22%, $p < 0,05$).¹¹⁰ Berdasarkan keseluruhan studi tersebut, konsumsi kalsium yang adekuat sebanyak 1000-1200 mg/hari dan vitamin D 600-800 IU/hari direkomendasikan sebagai tatalaksana pasien GIOP.⁸³

Rekomendasi 11. Terapi farmakologis dapat dimulai pada pasien dewasa yang mengonsumsi glukokortikoid setara prednison dengan dosis ≥ 5 mg/hari selama ≥ 3 bulan dengan nilai skor BMD skor-T ≤ -2.0 atau dengan riwayat fraktur osteoporosis atau dengan risiko sedang hingga tinggi terhadap fraktur (II/A)

Indikasi pemberian terapi farmakologis pada GIOP masih merupakan parameter yang masih terus diteliti hingga saat ini. Terdapat beberapa parameter yang dapat digunakan dalam menentukan indikasi pemberian terapi farmakologis pada pasien GIOP, meliputi hasil pemeriksaan BMD atau riwayat fraktur osteoporosis atau penilaian risiko fraktur.¹³⁴

Pemeriksaan BMD untuk menentukan indikasi terapi farmakologis pada GIOP

Parameter yang digunakan untuk menentukan diagnosis osteoporosis adalah dengan BMD yang menunjukkan nilai skor-T $\leq -2,5$. Meskipun demikian, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat ketidakcocokan antara nilai skor-T pada pasien yang menggunakan glukokortikoid terhadap risiko fraktur yang muncul. Wanita pasca menopause yang memiliki skor-T yang serupa ternyata memiliki risiko fraktur yang lebih tinggi pada individu yang mengonsumsi glukokortikoid dibandingkan dengan yang tidak. Oleh karena itu, indikasi pemberian terapi anti-osteoporosis memerlukan nilai skor-T yang lebih tinggi dari $-2,5$. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa ambang nilai BMD untuk meningkatkan risiko terjadinya fraktur adalah skor-T $-2,1$ pada individu pasca menopause sedangkan skor-T $-1,7$ pada individu premenopause.¹³⁵ Skor-T $\leq -2,0$ juga telah digunakan dalam beberapa uji klinis sebagai *baseline* dalam indikasi pemberian bisfosfonat maupun terapi anti-osteoporosis lainnya pada pasien dengan GIOP.^{81,136}

Adanya riwayat fraktur untuk menentukan indikasi terapi farmakologis pada pasien GIOP

Pasien yang memperoleh glukokortikoid telah disebutkan sebelumnya mengalami peningkatan risiko fraktur. Fraktur yang terjadi pada pasien dengan GIOP mengindikasikan telah buruknya kualitas dan kekuatan tulang individu tersebut. Pasien yang telah mengalami fraktur sebelumnya ditemukan mengalami peningkatan risiko untuk fraktur kembali, terutama satu tahun setelah terjadi fraktur yang pertama.¹³⁷ Fraktur dan kejadian fraktur ulangan juga berkorelasi dengan mortalitas dari pasien dengan osteoporosis.¹³⁸ Oleh karena itu, adanya riwayat fraktur osteoporosis sebelumnya dimasukkan ke dalam indikasi terapi farmakologis pada pasien GIOP tanpa melihat skor BMD pada pasien tersebut.

Penilaian risiko fraktur untuk menentukan indikasi terapi farmakologis pada pasien GIOP

Ketersediaan BMD pada fasilitas kesehatan di Indonesia masih cukup terbatas. Oleh karena itu, pada fasilitas yang tidak tersedia BMD, penilaian risiko fraktur dengan menggunakan skor FRAX dapat dipertimbangkan sebagai dasar untuk memulai terapi farmakologis pada pasien GIOP. Meskipun demikian, skor FRAX hanya dapat digunakan pada pasien yang berusia ≥ 40 tahun sehingga stratifikasi risiko fraktur pada pasien yang berusia < 40 tahun memerlukan parameter lainnya. Berikut ini adalah penentuan klasifikasi risiko fraktur pada pasien dengan GIOP, mengacu pada pedoman sebelumnya:

Tabel 7.1. Klasifikasi Risiko Fraktur pada Pasien yang Mendapatkan Glukokortikoid

	Pasien usia ≥ 40 tahun	Pasien usia < 40 tahun
Risiko fraktur tinggi	- Adanya riwayat fraktur atau - FRAX (<i>glucocorticoid-adjusted</i>): risiko fraktur osteoporosis mayor dalam 10 tahun $\geq 20\%$ atau - FRAX (<i>glucocorticoid-adjusted</i>): risiko fraktur pinggang dalam 10 tahun $\geq 3\%$	Adanya riwayat fraktur
Risiko fraktur sedang	- FRAX (<i>glucocorticoid-adjusted</i>): risiko fraktur osteoporosis mayor dalam 10 tahun 10-19% atau - FRAX (<i>glucocorticoid-adjusted</i>): risiko fraktur pinggang dalam 10 tahun $> 1\%$ dan $< 3\%$	Skor-Z pada BMD pinggang atau vertebra < -3 atau Penurunan densitas tulang dengan cepat ($\geq 10\%$ pada BMD pinggang atau vertebra dalam 1 tahun) dan Menggunakan glukokortikoid dengan dosis prednison ≥ 7.5 mg/hari selama ≥ 6 bulan
Risiko fraktur rendah	- FRAX (<i>glucocorticoid-adjusted</i>): risiko fraktur osteoporosis mayor dalam 10 tahun $< 10\%$ atau - FRAX (<i>glucocorticoid-adjusted</i>): risiko fraktur pinggang dalam 10 tahun $\leq 1\%$	Tidak didapatkan faktor risiko di atas

Terapi farmakologis pada pasien GIOP yang berusia ≥ 40 tahun dapat dimulai dengan menilai risiko fraktur dengan skor FRAX yang telah disesuaikan (*adjusted*) terhadap dosis glukokortikoid yang dikonsumsi. Pada pasien yang mengonsumsi glukokortikoid dengan dosis $>7,5$ mg/hari, skor risiko fraktur osteoporosis mayor perlu dikalikan 1,15 sedangkan skor risiko fraktur pinggang perlu dikalikan 1,2.^{139,140} Pada pasien yang berusia <40 tahun, parameter lain yang digunakan adalah dengan menilai skor-Z atau penurunan yang cepat ($\geq 10\%$) pada BMD pasien yang terus mengonsumsi glukokortikoid dengan dosis prednison setara $\geq 7,5$ mg/hari selama ≥ 6 bulan. Terapi farmakologis dengan obat anti-osteoporosis dapat dimulai pada pasien dengan risiko tinggi atau sedang. Pasien dengan risiko rendah hanya direkomendasikan mengonsumsi kalsium dan vitamin D saja.

Rekomendasi 12. Bisfosfonat (alendronate, risedronate, zoledronate) direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk pasien GIOP (I/A). Jika tidak tersedia obat tersebut, ibandronate direkomendasikan sebagai alternatif terapi bisfosfonat pada pasien GIOP (II/B).

Bisfosfonat merupakan terapi farmakologis lini pertama dalam pengobatan osteoporosis. Bisfosfonat bekerja dalam mengobati osteoporosis melalui menginduksi apoptosis dari osteoklas sehingga menghambat terjadinya resorpsi tulang. Berbagai macam studi uji klinis maupun meta-analisis menunjukkan bahwa bisfosfonat mempunyai efek menguntungkan dalam pengobatan pasien GIOP dengan cara meningkatkan BMD, memperbaiki penanda *marker* tulang, serta mencegah terjadinya fraktur baru secara signifikan.¹⁴¹⁻¹⁴³ Alendronate, risedronate, dan zoledronate merupakan bisfosfonat yang paling sering diberikan pada pasien GIOP. Pemberian alendronate 10 mg per hari atau 70 mg sekali per minggu secara signifikan meningkatkan BMD tulang belakang lumbal, pinggul, leher femur, dan trochanter selama 6 hingga 24 bulan terapi. Meskipun demikian, ditunjukkan bahwa alendronate tidak dapat menurunkan insiden terjadinya fraktur vertebra pada studi.^{144,145} Kombinasi alfacalcidol (1 g/hari) dan alendronate (35 mg/minggu) yang diberikan setelah minggu pertama terapi glukokortikoid dapat mengurangi kejadian patah tulang selama periode 12 bulan.⁹⁰

Studi menunjukkan peningkatan BMD vertebra lumbal secara signifikan pada pasien GIOP yang diberikan terapi risedronate 75 mg setiap bulan (3,49% [95% CI: 1,92 hingga 5,05] vs plasebo: 0,12% [95% CI: 2,07 hingga 2,30], $p < 0,0001$) selama enam bulan.¹⁴⁶ Meskipun demikian, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada BMD leher femur

dan pinggul. Selain itu, didapatkan penurunan insiden patah tulang belakang setelah 1 tahun mendapatkan terapi risedronate 5 mg/hari. Zoledronate intravena (5 mg/ dosis tunggal) lebih unggul daripada risedronat oral dalam meningkatkan BMD lumbal dan menurunkan *marker* penanda tulang pada terapi pasien GIOP.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Meskipun zoledronate dan risedronate dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien, pasien yang diobati dengan zoledronate intravena memiliki insiden penyakit influenza dan pireksia yang lebih tinggi.¹⁴⁷ Oleh karena itu, zoledronate intravena dapat digunakan pada pasien GIOP dengan gangguan gastrointestinal yang tidak dapat mengonsumsi bisfosfonat oral.

Penggunaan ibandronate pada GIOP masih belum banyak didapatkan penelitiannya. Salah satu uji klinis menunjukkan bahwa pemberian 150 mg ibandronate oral setiap bulan mampu meningkatkan BMD lumbal dibandingkan dengan plasebo (+3,7% [5,1%] vs -1,9% [4,4%]; $P < 0,0001$) setelah 48 minggu. Perubahan persentase BMD pada 48 minggu di leher femur dan pinggul juga menunjukkan hasil yang sama ($P = 0,0073$ dan $P = 0,0031$, masing-masing). Terjadi penurunan tipe 1 kolagen C-terminal telopeptide serum secara signifikan pada minggu ke 24 dan 48 pada kelompok ibandronate. Tidak disebutkan adanya peran ibandronate dalam mencegah terjadinya fraktur osteoporosis pada pasien dengan GIOP.¹⁵⁰ Oleh karena itu, ibandronate direkomendasikan sebagai terapi alternatif apabila tidak didapatkan alendronate, risedronate, maupun zoledronate.

Sebelum menggunakan bisfosfonat, perlu diperhatikan beberapa kontraindikasi penggunaan obat tersebut. Beberapa kontraindikasi tersebut antara lain: 1) riwayat hipersensitivitas terhadap bisfosfonat; 2) hipokalsemia; 3) gagal ginjal kronik dengan laju filtrasi glomerulus kurang dari 30 atau 35 ml/menit; 4) pasien dengan penyakit esofagus seperti akalasia, striktur esofagus, varises esofagus, *Barrett's esophagus*, serta tidak dapat berdiri tegak selama 30 menit, riwayat menjalani operasi bariatrik (khususnya pada pasien yang mendapatkan bisfosfonat oral); 5) riwayat fraktur femur atipikal akibat bisfosfonat; 6) riwayat *osteonecrosis of the jaw* akibat pemberian bisfosfonat. Apabila didapatkan salah satu dari kondisi tersebut, pasien perlu dipertimbangkan untuk pemberian terapi anti-osteoporosis alternatif.

Rekomendasi 13. Denosumab atau teriparatide direkomendasikan untuk tatalaksana pasien GIOP yang tidak berespon adekuat setelah pemberian bisfosfonat atau memiliki kontraindikasi terhadap terapi bisfosfonat (II/B)

Denosumab merupakan antibodi monoklonal yang mencegah ikatan antara RANK dan RANKL sehingga mampu menghambat maturasi dan menginduksi apoptosis dari

osteoklas. Studi menunjukkan bahwa denosumab secara signifikan meningkatkan BMD dan mencegah fraktur pada pasien GIOP.^{151,152} Uji klinis lainnya juga menunjukkan bahwa denosumab lebih unggul dibandingkan dengan bisfosfonat dalam pengobatan GIOP. Denosumab 60 mg yang diberikan secara subkutan setiap 6 bulan lebih unggul dibandingkan risedronate 5 mg yang diberikan secara oral setiap dalam meningkatkan BMD vertebra lumbal setelah 12 bulan terapi baik pada pasien yang menggunakan glukokortikoid jangka panjang (4,4% [95% CI 3,8-5,0] vs 2,3% [1,7-2,9]; $p < 0,0001$) maupun pasien yang baru mendapat terapi glukokortikoid (3,8% [3,1-4,5] vs 0,8% [0,2-1,5]; $p < 0,0001$) dengan efek samping yang serupa.^{80,81} Dibandingkan dengan alendronate, denosumab 60 mg subkutan sekali setiap 6 bulan secara signifikan lebih efektif dalam menekan penanda biokimiawi tulang dan meningkatkan BMD tulang belakang lumbal setelah 12 bulan terapi pada pasien GIOP.¹⁵³ Pasien GIOP yang beralih untuk mendapatkan terapi denosumab setelah sebelumnya mengonsumsi bisfosfonat memiliki BMD vertebra yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien yang terus menggunakan bisfosfonat. Denosumab juga memiliki efek supresi penanda *marker* tulang yang lebih kuat dibandingkan dengan bisfosfonat.¹⁵⁴

Terapi lain yang dibuktikan memiliki efek yang positif dalam pengobatan pasien GIOP adalah teriparatide. Teriparatide merupakan analog dari hormon PTH yang telah lama digunakan dalam pengobatan osteoporosis. Pemberian terapi teriparatide sekali seminggu dengan dosis 56,5 µg/minggu mampu meningkatkan BMD tulang belakang lumbal sebesar 5,09% setelah 72 minggu pengobatan.¹⁵⁵ Pemberian teriparatide juga secara signifikan menghambat *bone turnover marker* pada pasien GIOP.¹⁵⁶ Teriparatide juga menunjukkan efek yang lebih superior dibandingkan dengan bisfosfonat untuk terapi pasien GIOP. Suatu uji klinis menunjukkan bahwa subjek yang menerima teriparatide 20 µg/hari memiliki BMD trabekular yang lebih tinggi dibandingkan dengan subjek yang mendapatkan risedronate 35 mg/minggu (16,3% vs. 3,8%; $p = 0,004$) pada pasien GIOP setelah 18 bulan terapi.¹⁵⁷ Studi lain menunjukkan skor tulang trabekular (TBS) meningkat secara signifikan pada 18 dan 36 bulan dibandingkan dengan *baseline* pada pasien GIOP yang diobati dengan teriparatide. Di sisi lain, pasien yang diobati dengan alendronate tidak menunjukkan perubahan TBS yang signifikan pada setiap periode waktu.¹⁵⁸

Meskipun denosumab maupun teriparatide memiliki efikasi yang lebih unggul dibandingkan bisfosfonat dalam peningkatan BMD, kedua obat tersebut memerlukan biaya terapi yang lebih tinggi dan saat ini masih belum tersedia di Indonesia. Oleh

karena itu, kami merekomendasikan penggunaan denosumab dan teriparatide dalam pengobatan GIOP hanya jika pasien tidak memberikan hasil yang adekuat setelah diberikan terapi bisfosfonat atau pada pasien GIOP yang memiliki kontraindikasi pemberian bisfosfonat secara oral maupun injeksi. Gagal terapi dengan pemberian bisfosfonat didefinisikan ketika pasien masih mengonsumsi glukokortikoid namun didapatkan fraktur yang muncul setelah ≥ 18 bulan pemberian terapi bisfosfonat atau ketika fraktur terjadi lebih dari dua kali setelah inisiasi terapi bisfosfonat atau ketika terjadi penurunan BMD yang signifikan ($\geq 10\%$ /tahun) setelah pengobatan 1 tahun.

Tabel 7.2. Rangkuman Terapi Farmakologis pada Pasien GIOP⁸

Obat	Dosis	Manfaat	Kekurangan
Alendronate*	Oral, 10 mg/hari atau 70 mg/minggu	Inhibisi osteoklas menurunkan kehilangan massa tulang dan menurunkan fraktur vertebra pada GIOP. Alendronate juga mencegah apoptosis osteosit akibat glukokortikoid. Bila terapi glukokortikoid berhenti, obat ini dapat dihentikan.	Obat anti-resorptif tidak berpengaruh langsung terhadap penurunan formasi tulang yang khas pada GIOP dan menurunkan fraktur panggul. Efek samping yang dapat terjadi adalah keluhan saluran cerna, keluhan muskuloskeletal, osteonekrosis rahang, uveitis atau fraktur femur atipikal namun kasus jarang. Bisfosfonat dihindari pada pasien dengan klirens kreatinin ≤ 30 ml/menit. Kepatuhan terapi lebih rendah dibandingkan dengan intravena, dan perlu waktu yang lebih lama untuk mencapai proteksi tulang.
Risedronate*	Oral, 5 mg/hari atau 35 mg/minggu		
Ibandonate**	Oral, 150 mg/bulang atau intravena 3 mg/3 bulan		
Zoledronate*	Infus intravena, 5 mg/tahun	Inhibisi osteoklas menekan kehilangan massa tulang. Kepatuhan terapi lebih baik dibandingkan oral, dan efek skeletal lebih cepat. Tidak ada efek pada saluran cerna.	Reaksi fase akut dapat terjadi (<i>influenza-like syndrome</i>) dalam 2-3 hari berlangsung 3 hari, terutama saat infus pertama kali, namun dapat diatasi dengan asetaminofen atau ibuprofen.

Obat	Dosis	Manfaat	Kekurangan
Teriparatide***	Injeksi subkutan, 20 ug/hari selama 2 tahun, dilanjutkan dengan bisfosfonat selama terapi glukokortikoid diperlukan	<i>Teriparatide</i> memiliki efek langsung pada apoptosis osteoblas dan osteosit, dan penurunan jumlah osteoblas, formasi tulang dan kekuatan tulang pada GIOP, dan mengurangi fraktur vertebra.	Biaya lebih mahal dibandingkan bisfosfonat oral atau intravena, injeksi setiap hari, dan respon menurun bila diberikan bersama dengan glukokortikoid dosis tinggi. Peristiwa penyerta adalah hiperkalsemia ringan, sakit kepala, mual, kram kaki, pusing. Waspada pada pasien dengan nefrolitiasis, Kadar kalsium serum dicek sekali atau lebih 16 jam setelah injeksi, dan asupan kalsium perlu disesuaikan.
Denosumab***	injeksi subkutan, 60 mg setiap 6 bulan	<i>Denosumab</i> adalah inhibitor osteoklast yang poten, dengan pemberian yang mudah, dapat dihentikan bila terapi glukokortikoid selesai. Dapat diberikan pada klirens kreatinin ≤ 30 ml/menit.	<i>Denosumab</i> tidak mempengaruhi penurunan formasi tulang pada GIOP. Hipokalsemia dan defisiensi vitamin D harus diterapi sebelum terapi <i>denosumab</i> dimulai.

Keterangan:

- * Terapi lini pertama pada pasien GIOP
- ** Bisfosfonat alternatif apabila tidak terdapat bisfosfonat lini pertama
- *** Terapi alternatif jika pasien kontraindikasi atau tidak berespon setelah pemberian bisfosfonat

Rekomendasi 14. Terapi farmakologis pada GIOP sebaiknya diteruskan selama pasien masih diberikan terapi glukokortikoid. Apabila terapi glukokortikoid dihentikan, penghentian terapi osteoporosis (*drug holiday*) mengacu pada osteoporosis *post-menopausal* (IV/C)

Studi jangka panjang penggunaan bisfosfonat atau terapi lain pada pasien GIOP masih terbatas. Pedoman yang telah ada sebelumnya menyebutkan bahwa terapi anti-osteoporosis sebaiknya tetap diberikan pada pasien GIOP yang masih mengonsumsi glukokortikoid dan masih didapatkan risiko tinggi atau sedang saat penilaian risiko fraktur.⁸³ Penghentian terapi anti osteoporosis dapat dipertimbangkan pada pasien yang telah menghentikan konsumsi glukokortikoid. Glukokortikoid merupakan faktor

risiko yang bersifat reversibel pada osteoporosis. Peningkatan BMD dan penurunan risiko fraktur dibuktikan pada pasien yang telah menghentikan terapi glukokortikoid.⁷⁵

Oleh karena itu, terapi anti-osteoporosis dapat dipertimbangkan untuk dihentikan pada pasien dengan GIOP dan bersifat individual berdasarkan rasio risiko dan manfaatnya. Pedoman ACR 2017 juga merekomendasikan bahwa pengobatan osteoporosis pada pasien GIOP dapat dihentikan jika risiko fraktur pada saat penghentian terapi glukokortikoid rendah menurut FRAX. Jika tidak, pengobatan GIOP harus dilanjutkan sampai risiko patah tulang dinilai rendah.⁸³ Hingga saat ini tidak ada penelitian terdahulu yang mengamati mengenai *drug holiday* untuk bisfosfonat pada terapi pasien GIOP. Oleh karena itu, penghentian obat atau penggunaan *drug holiday* pada pasien GIOP hanya direkomendasikan pada pasien yang telah tidak mengonsumsi glukokortikoid kembali dan cara *drug holiday* yang digunakan mengacu pada tatalaksana osteoporosis *post-menopausal*.

BAB VIII

MONITOR DAN *FOLLOW-UP* GIOP

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
15.	Monitor efikasi pengobatan GIOP direkomendasikan setiap 6-12 bulan dengan pemeriksaan BMD (II/B), radiografi (II/B), penilaian fraktur (II/B), <i>bone turnover markers</i> (BTM) (II/B), kadar kalsium serum dan vitamin D (II/B), tulang trabekula skor (TBS) (III/C), penilaian klinis (IV/D), dan pengukuran tinggi badan (IV/D)	II-III	B-C	9,4
16.	Penilaian terhadap gangguan gastrointestinal, nyeri muskuloskeletal, kadar kalsium darah, <i>osteonecrosis of the jaw</i> (ONJ), dan <i>atypical femoral fracture</i> (AFF) direkomendasikan selama pemantauan efek samping dan keamanan terapi bisfosfonat	II	B	9,5
17.	Gagal terapi pada GIOP didefinisikan pada pasien yang didapatkan adanya fraktur yang terjadi setelah ≥ 18 bulan diberikan terapi bisfosfonat atau jika fraktur osteoporosis terjadi sebanyak 2 kali setelah dilakukan pemberian bisfosfonat atau jika didapatkan penurunan BMD yang bermakna ($\geq 10\%$ /tahun) setelah 1 tahun terapi.	IV	C	9,5

Rekomendasi 15. Monitor efikasi pengobatan GIOP direkomendasikan setiap 6-12 bulan dengan melakukan pemeriksaan BMD (II/B), radiografi (II/B), penilaian fraktur (II/B), *bone turnover markers* (BTM) (II/B), kadar kalsium serum dan vitamin D (II/B), *Trabecular Bone Score* (TBS) (III/C), penilaian klinis (IV/D), dan pengukuran tinggi badan (IV/D)

Tujuan pengobatan anti-osteoporosis pada pasien yang mendapatkan terapi glukokortikoid adalah untuk mengurangi risiko fraktur tulang. Pemantauan diperlukan untuk menilai efektivitas terapi, penilaian fraktur tulang baru, dan deteksi awal adanya gagal terapi pada pasien yang menerima terapi GIOP. Pemantauan awal minimal mencakup evaluasi kepatuhan pengobatan, evaluasi apakah prosedur pemberian dosis obat sudah tepat, dan evaluasi apakah pasien mengonsumsi kalsium dan vitamin D yang cukup.¹⁵⁹

Monitor efektivitas terapi anti osteoporosis menggunakan BMD

Pemeriksaan BMD yang dilakukan pada pasien yang menerima terapi anti osteoporosis direkomendasikan untuk memantau efektivitas terapi. BMD direkomendasikan dilakukan setelah 6-12 bulan pasien menjalani terapi anti-osteoporosis.¹⁶⁰ Penelitian yang menilai efektivitas obat anti osteoporosis menunjukkan adanya peningkatan BMD tulang belakang lumbar secara signifikan pada 6 bulan setelah pemberian terapi anti osteoporosis. Namun, tidak didapatkan hasil peningkatan BMD leher femur dan pinggul total yang signifikan pada 6 bulan setelah pemberian obat anti osteoporosis.^{90,146,151,153,161-164} Studi lain yang melakukan penilaian efektivitas terapi GIOP setelah 12 bulan terapi anti-osteoporosis menunjukkan adanya peningkatan BMD secara signifikan pada tulang belakang, leher femur, dan pinggul.^{80,81,147,148,151,154,165-168} Studi meta-analisis 27 RCT tentang efektivitas bisfosfonat dalam terapi GIOP menunjukkan bahwa pemberian terapi bisfosfonat secara signifikan dapat meningkatkan BMD tulang lumbar 3.5% dan leher femur 2.06% setelah 12 bulan terapi bisfosfonat. Meta-analisis tersebut menyatakan perlu waktu 12 bulan untuk melihat perbedaan BMD minimal yang penting pada setiap orang yang mendapat terapi bisfosfonat.¹⁴²

Pengukuran BMD serial pada *monitoring* dimaksudkan tidak hanya untuk mendeteksi adanya gagal terapi, tetapi juga untuk menilai respons tulang terhadap pengobatan dengan tujuan mencapai pengendalian penyakit. Ketidakpatuhan dalam berobat, gagal terapi atau penyebab sekunder osteoporosis yang sebelumnya tidak diketahui harus dicari pada pasien yang mengalami penurunan BMD signifikan meskipun pasien telah mendapatkan terapi anti osteoporosis.¹⁵⁹ Nilai BMD pada akhir pengobatan adalah salah satu kriteria yang digunakan untuk menilai risiko patah tulang selama beberapa tahun ke depan. Nilai BMD tulang femur setelah 5 tahun terapi alendronat atau 3 tahun terapi zoledronat telah terbukti memprediksi risiko patah tulang selama tahun-tahun berikutnya.¹⁶⁹

Monitor efektivitas terapi anti osteoporosis menggunakan pemeriksaan radiografi untuk penilaian fraktur

Penilaian fraktur perlu dilakukan selama *monitoring* pengobatan karena salah satu tujuan terapi anti osteoporosis pada pasien GIOP adalah mengurangi risiko fraktur. Salah satu metode untuk membuktikan adanya fraktur adalah dengan menggunakan foto polos radiologi. Meta-analisis terhadap 27 uji klinis yang menilai efektivitas bisfosfonat pada terapi pasien GIOP menunjukkan bahwa bisfosfonat terbukti efektif mencegah

fraktur melalui pemeriksaan foto polos radiologi tulang belakang anteroposterior lateral setelah 12 bulan terapi. Bisfosfonat menurunkan jumlah total kejadian patah tulang belakang sekitar 40%. Namun, tidak didapatkan penurunan yang signifikan secara statistik pada fraktur non-vertebral termasuk pinggul.^{90,142} Studi lain juga menunjukkan teriparatide dan denosumab terbukti efektif mencegah fraktur melalui pemeriksaan foto polos radiologi tulang setelah 12 bulan terapi.¹⁷⁰

Penilaian fraktur yang cermat juga perlu dilakukan untuk mendeteksi adanya fraktur tulang baru karena fraktur tulang rusuk dan tulang belakang sangat umum terjadi pada pasien GIOP dan sering kali asimtomatik.^{81,159,168,169} Pemeriksaan radiografi tulang belakang harus dilakukan jika ada penurunan tinggi badan yang signifikan (lebih dari 2 cm) atau jika ada gejala (nyeri tulang belakang) atau tanda lain yang menimbulkan kecurigaan adanya fraktur (fraktur tulang belakang sering asimtomatik pada pasien GIOP). Fraktur tulang belakang didefinisikan sebagai pengurangan tinggi tulang belakang 20% atau ≥ 4 mm atau keduanya, berdasarkan kriteria Genant.^{142,169} Pemeriksaan radiologi bisa mendiagnosis fraktur pada tempat yang paling sering ditemui (tulang belakang, tulang rusuk, panggul, femur proksimal, humerus proksimal).^{159,170}

Monitor efektivitas terapi anti osteoporosis menggunakan penanda biokimiawi tulang (BTM)

Banyak studi yang menggunakan penanda biokimiawi tulang atau BTM untuk memantau respons terhadap pengobatan pada pasien GIOP.^{80,81,146-149,151-156,161-164} BTM dapat digunakan untuk membedakan pasien dengan tingkat penggantian tulang yang relatif lebih tinggi atau lebih rendah sehingga bisa membantu dokter untuk memilih regimen pengobatan anti osteoporosis yang tepat. Selain itu, BTM dapat menunjukkan respons terapi lebih awal dibandingkan BMD sehingga bisa membantu pemilihan obat anti osteoporosis dan menilai respons pasien terhadap terapi tersebut. Perubahan nilai absolut BTM sebelum dan setelah terapi bisa digunakan untuk memantau efektivitas terapi osteoporosis secara klinis.¹⁷¹ BTM juga sering digunakan untuk evaluasi kepatuhan berobat karena adanya perubahan BTM secara cepat dan signifikan beberapa minggu setelah mulai pengobatan.¹⁷²

Penanda pergantian tulang yang umum digunakan dalam penilaian pembentukan tulang adalah osteokalsin, *bone alkaline phosphatase* (BAP), dan kolagen propeptida tipe I (P1NP dan P1CP), sedangkan penanda resorpsi yang paling umum adalah kadar serum telopeptida kolagen tipe I (NTx, CTx), *Tartrate-resistant acid phosphatase* (TRACP), *piridinolin urine* (PYR), dan *deoksi pyridinoline urine* (DPYR).^{82,169} CTX dan

P1NP adalah penanda yang paling umum digunakan dalam banyak studi klinis, seperti yang direkomendasikan oleh IOF. Terapi antiresorptif mempunyai efek menurunkan penanda resorpsi tulang dan pembentukan tulang. Efek penghambatan resorpsi tulang secara sekunder menyebabkan penurunan penanda pembentukan tulang, karena mekanisme fisiologis aktivitas osteoklas dan osteoblas pada *remodeling* tulang selalu berkaitan. Tingkat serum P1NP juga dapat digunakan untuk menilai efektivitas terapi bisfosfonat oral dan bisfosfonat intravena pada 3 bulan dan 6 bulan setelah pengobatan. Pengobatan bisfosfonat oral dinilai efektif jika terdapat penurunan serum P1NP lebih dari 20% 40% pada 3 bulan setelah terapi. Respons pengobatan yang optimal untuk pasien yang tidak pasca menopause adalah penurunan serum P1NP 10 mg/L atau di bawah 35 mg/L (32).^{171,173} Hormon paratiroid rekombinan (PTH) 1-34 (teriparatide) sebagai agen anabolik mempunyai efek meningkatkan penanda pembentukan dan resorpsi tulang, karena peningkatan indeks aktivitas osteoblas diikuti bersamaan dengan peningkatan resorpsi tulang oleh osteoklas.

Berbagai studi efektivitas obat anti osteoporosis untuk terapi GIOP menunjukkan hasil yang konsisten yang menunjukkan adanya penurunan penanda resorpsi tulang CTx dan penanda pembentukan tulang P1NP pada pasien GIOP yang mendapatkan terapi anti-resorptif seperti bisfosfonat dan denosumab secara signifikan pada 3 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan setelah memulai terapi.^{81,147,149,153-156,162,163,168} Sedangkan pada pasien GIOP yang diberikan terapi anabolik seperti rekombinan hormon paratiroid (teriparatide) menunjukkan peningkatan penanda pembentukan tulang P1NP dan penanda resorpsi tulang CTx secara signifikan pada 3 bulan dan 6 bulan setelah memulai terapi.^{155,156,163,164} Selain P1NP dan CTX, beberapa penelitian menunjukkan penurunan penanda pembentukan tulang BAP dan penurunan penanda resorpsi tulang TRACP pada pasien yang menerima terapi anti-resorptif.^{146,149,153,155,162,166}

Nilai awal BTM dan respons BTM setelah terapi anti osteoporosis dapat memprediksi perubahan BMD. Nilai P1NP berkorelasi positif dengan BMD tulang belakang dan pinggul pada bulan 18 dan 24.¹⁷⁴ Peningkatan P1NP setelah 3 bulan terapi dengan teriparatide dapat memprediksi BMD tulang belakang 1-2 tahun ke depan. Demikian pula, penurunan nilai BTM setelah terapi bisfosfonat dan denosumab berkorelasi dengan peningkatan BMD jangka panjang (2-3 tahun). Selain itu, penurunan kadar serum P1NP dan CTX mempunyai korelasi dengan penurunan risiko fraktur tulang belakang dan pinggul.¹⁷⁵

Monitor efikasi pengobatan menggunakan kalsium dan vitamin D serum

Selama pemantauan pengobatan GIOP, kadar vitamin D dan kalsium diupayakan untuk tetap normal melalui pemberian suplementasi kalsium dan vitamin D. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa adanya asosiasi antara rendahnya kadar vitamin D maupun kalsium terhadap insiden fraktur. Studi potong-lintang sebelumnya menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang kurang (<30 ng/ml) berhubungan dengan kejadian fraktur pinggul dan vertebra.⁹² Oleh karena itu, pasien yang mendapatkan terapi kalsium dan vitamin D direkomendasikan untuk diperiksa kadar kalsium dan vitamin D setiap 6 bulan untuk menentukan efektivitas terapi kalsium dan vitamin D yang diberikan.^{153, 176}

Monitor efikasi pengobatan menggunakan Trabecular Bone Score (TBS)

Evaluasi efektivitas terapi anti osteoporosis yang hanya berdasarkan proyeksi BMD oleh DXA masih memiliki keterbatasan karena pemeriksaan BMD hanya memberikan informasi yang sedikit mengenai mikroarsitektur tulang. *Trabecular bone score* (TBS) adalah pemeriksaan berdasarkan penggunaan variogram eksperimental dari gambar proyeksi 2 dimensi, yang dapat membedakan 2 gambar 3 dimensi mikroarsitektur tulang yang menunjukkan BMD yang sama tetapi mempunyai karakteristik trabekular yang berbeda. TBS diperoleh melalui analisis ulang pemindaian DXA dan dapat dibandingkan dengan BMD karena keduanya mengevaluasi daerah tulang yang sama. TBS berkorelasi kuat dengan volume tulang trabekula/volume jaringan dan jumlah trabekula dan konektivitasnya, dan berkorelasi negatif dengan ruang antara trabekula dan dengan indeks model struktur. Hal ini juga berkorelasi dengan kondisi mekanik tulang, misalnya, kekakuan tulang. Nilai TBS yang tinggi mencerminkan mikroarsitektur tulang yang kuat dan tahan terhadap fraktur, sedangkan TBS yang rendah mencerminkan mikroarsitektur yang lemah dan rawan mengalami fraktur. Berbagai studi menunjukkan pemeriksaan TBS mempunyai nilai tambah terhadap pemeriksaan BMD tulang vertebra untuk menilai risiko fraktur, terutama pada pasien GIOP yang rentan mengalami fraktur vertebra.¹⁵⁸ Dalam sebuah uji klinis, pemeriksaan TBS bisa digunakan untuk menilai efektivitas terapi anabolik anti-osteoporosis. Skor TBS meningkat secara signifikan pada 18, 24, dan 36 bulan setelah terapi Teriparatide. Dalam penelitian ini, TBS tampaknya bisa digunakan untuk memantau efektivitas terapi anabolik anti osteoporosis pada pasien GIO dibandingkan dengan BMD.¹⁵⁸ Meskipun demikian, Pengukuran TBS rutin untuk prediksi risiko patah tulang dan pemantauan efektivitas obat masih menjadi perdebatan, karena studi efektivitas TBS untuk mengklasifikasi ulang risiko fraktur

pasien masih terbatas. Dalam situasi di mana efektivitas terapi osteoporosis tidak bisa diperiksa menggunakan BMD, TBS dapat digunakan sebagai alternatif.

Monitor efikasi pengobatan menggunakan Evaluasi Klinis dan Pengukuran Tinggi Badan

Evaluasi klinis untuk pemantauan efektivitas terapi mencakup anamnesis mengenai evaluasi kepatuhan berobat, evaluasi apakah prosedur pemberian dosis obat sudah tepat, dan evaluasi apakah pasien mengonsumsi kalsium dan vitamin D yang cukup, efek samping obat yang muncul, dan penilaian untuk mencari adanya fraktur baru. Penilaian fraktur yang cermat perlu dilakukan untuk mendeteksi adanya fraktur tulang baru karena fraktur tulang rusuk dan tulang belakang sangat umum terjadi pada pasien GIOP dan sering kali asimtomatik.^{81,159,166,169} Pasien harus ditanya tentang riwayat jatuh, faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan risiko jatuh, adanya gejala nyeri tulang belakang atau tanda lain yang menimbulkan kecurigaan adanya fraktur baru. Fraktur vertebra menyebabkan penurunan tinggi badan. Oleh karena itu, tinggi badan harus diukur setahun sekali.^{27,169} Penurunan tinggi badan yang signifikan (lebih dari 2 cm) merupakan tanda non-spesifik fraktur vertebra. Pada pasien yang lebih tua, kepatuhan terhadap tindakan pencegahan jatuh harus dievaluasi.¹⁶⁹

Rekomendasi 16. Penilaian terhadap gangguan gastrointestinal, nyeri muskuloskeletal, kadar kalsium darah, *osteonecrosis of the jaw* (ONJ), dan *atypical femoral fracture* (AFF) direkomendasikan selama pemantauan efek samping dan keamanan terapi bisfosfonat (II/B)

Bisfosfonat saat ini menjadi terapi utama pengobatan pasien dengan GIOP. Meskipun demikian, studi jangka panjang yang mengevaluasi penggunaan bisfosfonat sebagai terapi GIOP masih tidak didapatkan. Rasio manfaat dan risiko terapi bisfosfonat jangka panjang pada GIOP perlu diperhatikan dengan memperhatikan bahwa penekanan *remodeling* tulang yang berkepanjangan mempunyai efek menghambat pembentukan tulang yang lebih besar dibandingkan dengan efek resorpsi. Beberapa efek samping yang sering dan perlu dimonitor saat pasien kontrol antara lain seperti iritasi gastroesofageal dan nyeri muskuloskeletal yang muncul segera setelah memulai terapi. Komplikasi potensial lain yang lebih serius namun jarang adalah osteonekrosis rahang atau *osteonecrosis of the jaw* (ONJ) dan *Atypical Femoral Fracture* (AFF) yang bisa terjadi pada penggunaan jangka panjang terapi anti-resorptif.

Keluhan yang paling sering dirasakan oleh pasien pada pemberian terapi bisfosfonat oral jangka pendek adalah gangguan saluran pencernaan bagian atas.¹⁷⁷ Gejala gangguan saluran pencernaan bagian atas yang sering dikeluhkan pasien antara lain mual, muntah, nyeri perut bagian atas, nyeri ulu hati, kembung, dan refluks esofagus.¹⁷⁷⁻¹⁹² Gejala ini disebabkan oleh esofagitis erosif akibat pasien gagal mempertahankan posisi tegak setelah minum bisfosfonat oral. Pemberian edukasi tentang cara mengonsumsi bisfosfonat oral secara tepat sangat diperlukan. bisfosfonat harus diberikan dalam kondisi perut kosong selanjutnya pasien disarankan untuk mempertahankan posisi tegak selama 30-60 menit. Gangguan saluran pencernaan bagian merupakan efek samping yang paling sering menyebabkan pasien berhenti minum obat dan menurunnya kepatuhan minum obat.^{178,179,181,182,184,190}

Meskipun terapi bisfosfonat oral dapat menyebabkan efek samping gangguan gastrointestinal, terapi tersebut seharusnya tetap diberikan, kecuali pada penilaian klinis menunjukkan kondisi sebagai berikut: kecurigaan Barrett esofagus, adanya dismotilitas atau perubahan anatomi gastroesophageal, atau ketidakpatuhan cara minum obat. Pasien dengan gejala saluran pencernaan yang terkontrol dengan baik, seperti refluks gastroesophageal yang bisa diobati dengan inhibitor pompa proton, dapat mentoleransi bisfosfonat oral lebih baik daripada pasien dengan gejala saluran pencernaan yang tidak terkontrol atau jangka panjang.

Nyeri pada muskuloskeletal seperti myalgia dan nyeri sendi merupakan salah satu reaksi fase akut sering terjadi dalam beberapa hari pertama setelah paparan awal bisfosfonat. Dari 19% pasien yang melaporkan gejala muskuloskeletal setelah menerima zoledronate intravena, sebagian besar 79% menggambarkan sebagai rasa sakit atau tidak nyaman di seluruh tubuh, sementara sekitar 25% mengatakan gejala tersebut bersifat regional, biasanya terlokalisasi di punggung, leher dan bahu, 5% menggambarkan sebagai kekakuan sendi, dan 2,5% melaporkan adanya pembengkakan sendi.¹⁹³ Reaksi fase akut biasanya ringan dan sementara, dan sebagian besar teratasi dalam 1 minggu. Reaksi fase akut jarang terjadi pada pemakaian bisfosfonat oral (terjadi pada 5,6% pasien dalam studi retrospektif) dan biasanya gejala bersifat ringan.^{167,194,195}

Meskipun semua bisfosfonat oral dan IV mencantumkan nyeri muskuloskeletal sebagai efek samping potensial dalam informasi peresepannya, FDA baru-baru ini mengeluarkan peringatan yang menyoroti kemungkinan nyeri tulang, sendi, dan/atau muskuloskeletal yang parah dan bisa muncul kapan pun setelah pasien menerima terapi bisfosfonat.¹⁹⁶ Meskipun penghentian terapi bisfosfonat memperbaiki gejala pada beberapa pasien,

beberapa pasien lainnya mengalami resolusi yang lebih lambat. Faktor risiko dan kejadian efek samping potensial dari bisfosfonat ini tidak diketahui. Pada pasien dengan gejala nyeri muskuloskeletal yang parah, pertimbangan penghentian obat sementara atau permanen harus dipertimbangkan.¹⁹⁷

Hipokalsemia temporer dengan hiperparatiroidisme sekunder merupakan efek samping pemberian bisfosfonat yang sering terjadi namun kurang mendapat perhatian. Hipokalsemia sering terjadi setelah infus intravena bisfosfonat, riwayat terapi glukokortikoid jangka panjang, pasien dengan hipoparatiroidisme, gangguan fungsi ginjal, hipovitaminosis D, asupan kalsium yang terbatas, atau pada pasien dengan penyakit tingkat resorpsi tulang tinggi yang dimediasi osteoklas (seperti pada penyakit Paget atau tumor tulang yang besar) hal tersebut diakibatkan karena kemampuan penyerapan bisfosfonat oral yang terbatas.^{180,198} Dalam sebuah penelitian yang mengukur kadar kalsium serum pada pasien kanker dengan komplikasi metastasis tulang, kadar kalsium serum total menurun rata-rata 2 mg/dL pada hari ke 7 dan hampir 3 mg/dL pada hari ke 21 setelah infus zoledronate 4 mg. Untuk meminimalkan risiko hipokalsemia, kadar vitamin D serum harus >50 nmol/L sebelum pasien mendapatkan terapi bisfosfonat intravena, dan asupan kalsium yang adekuat harus dipertahankan setelah pasien mendapatkan terapi bisfosfonat intravena.¹⁹⁸ Oleh karena itu, semua pasien yang akan mulai menerima terapi bisfosfonat oral atau intravena harus mendapat asupan kalsium dan vitamin D yang cukup. Jika ada kekhawatiran tentang status gizi atau kapasitas penyerapan muncul, maka kadar serum 25-hydroxyvitamin D, kalsium fosfor, dan hormon paratiroid serta ekskresi kalsium urine harus dinilai dan kelainan tersebut harus diatasi sebelum memulai terapi bisfosfonat.

Efek samping potensial jangka panjang terapi bisfosfonat yang banyak dilaporkan dalam berbagai studi adalah osteonekrosis tulang rahang atau *osteonecrosis of the jaw* (ONJ).^{167,184,185,192,199-203} Pasien yang sedang mendapatkan terapi glukokortikoid dan/atau obat imunosupresi mempunyai risiko lebih tinggi mengalami ONJ meskipun durasi pasien menerima terapi bisfosfonat masih kurang dari 4 tahun.¹⁹⁹ Perkiraan ONJ akibat terapi bisfosfonat oral untuk osteoporosis saat ini adalah sekitar 1 dalam 10.000 hingga 1 dalam 100.000 pasien per tahun. Insiden ONJ pada pasien dengan kanker, yang biasanya menerima bisfosfonat intravena dosis tinggi dengan jadwal pemberian dosis yang jauh lebih sering daripada yang digunakan untuk kondisi lain, diperkirakan 1 sampai 10 per 100 pasien. Kebersihan mulut yang buruk, prosedur gigi invasif atau penggunaan gigi palsu, dan pemakaian bisfosfonat IV dosis tinggi jangka panjang tampaknya meningkatkan risiko terjadinya ONJ.

Pada pasien dengan peningkatan risiko patah tulang (karena patah tulang sebelumnya atau berdasarkan FRAX) maka sebelum terapi bisfosfonat jangka panjang, dokter harus mengedukasi pasien tentang adanya risiko terjadinya ONJ pada penggunaan terapi bisfosfonat jangka panjang dan menganjurkan pasien untuk menjaga kebersihan mulut serta melakukan perawatan gigi rutin. Setelah memulai terapi, pasien direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan gigi dan mulut setiap 6 bulan sekali. Selain itu, pasien harus sangat diingatkan untuk segera melaporkan gejala dan tanda ONJ yang muncul selama penggunaan terapi bisfosfonat.¹⁹⁹ Gejala tanda yang muncul sebagai tanda terjadinya osteonekrosis antara lain nyeri, pembengkakan mukosa, adanya pergerakan gigi, eritema, ulserasi, parestesia, atau anestesi cabang saraf trigeminal yang terkait.²⁰⁰ Beberapa pasien mungkin juga datang dengan gejala perubahan sensasi di daerah yang terkena karena bundel neurovaskular terkompresi akibat adanya inflamasi. Gejala dapat terjadi secara spontan atau setelah operasi dentoalveolar.²⁰⁰ Pemeriksaan mulut yang teratur dan teliti serta pengetahuan tentang pentingnya menjaga kebersihan gigi dan mulut yang baik sebelum dan selama terapi dapat membantu dalam membatasi risiko terjadinya ONJ.¹⁹⁹

Bisfosfonat terbukti efektif untuk mengobati GIOP pada lumbar tulang belakang maupun femoral. Namun sebaliknya, beberapa studi menyebutkan adanya hubungan antara penggunaan bisfosfonat dengan peningkatan risiko “fraktur atipikal femoralis” atau *atypical femoral fracture* (AFF).^{185,167,204-209} Studi menunjukkan dua dari sembilan pasien yang mendapatkan terapi alendronat untuk GIOP mengalami patah tulang paha, satu kasus mengalami AFF setelah satu tahun alendronate, dan kasus lainnya mengalami AFF setelah dua tahun terapi alendronate. Menariknya, kedua fraktur terjadi pada regio *sub-trochanter* dan muncul dengan durasi paparan alendronate yang cukup singkat. Pada beberapa studi, kasus AFF dilaporkan terjadi bersamaan pada saat mendapatkan terapi glukokortikoid.^{204,206,207} Pada tinjauan sistemik studi kasus dan seri kasus AFF, terdapat kondisi komorbid seperti artritis reumatoid, lupus eritematosus sistemik, atau asma serta riwayat pengobatan glukokortikoid sistemik pada 25% kasus.^{167,185,206-208} Penggunaan glukokortikoid jangka panjang meningkatkan risiko terjadinya AFF sebesar 3 kali dan penggunaan bisfosfonat jangka panjang meningkatkan risiko terjadinya AFF sebesar 5,2 kali.²⁰⁴ Sebuah pernyataan terbaru dari *French Society of Rheumatology* merekomendasikan kepada dokter untuk memperhatikan pasien dengan riwayat pengobatan glukokortikoid sistemik. Pemeriksaan radiografi tulang paha harus dipertimbangkan pada pasien yang menerima terapi bisfosfonat dan melaporkan gejala nyeri pada tulang paha.

Rekomendasi 17. Gagal terapi pada GIOP didefinisikan pada pasien yang didapatkan adanya fraktur yang terjadi setelah ≥ 18 bulan diberikan terapi bisfosfonat atau jika fraktur osteoporosis terjadi sebanyak 2 kali setelah dilakukan pemberian bisfosfonat atau jika didapatkan penurunan BMD yang bermakna ($\geq 10\%$ /tahun) setelah 1 tahun terapi (IV/C)

Definisi gagal terapi pada pasien GIOP adalah pasien yang mengalami fraktur setelah diberikan terapi oral bisfosfonat selama ≥ 18 bulan atau mengalami penurunan BMD signifikan ($\geq 10\%$ /tahun) setelah 1 tahun terapi dengan oral bisfosfonat atau mengalami 2 kali fraktur osteoporosis setelah pemberian terapi bisfosfonat. Pada pasien yang gagal terapi, direkomendasikan untuk mengganti terapi bisfosfonat dengan obat anti-osteoporosis lain seperti denosumab atau teriparatide. Apabila gagal terapi disebabkan oleh ketidakpatuhan berobat atau adanya gangguan absorpsi bisfosfonat oral, direkomendasikan pemberian bisfosfonat intravena daripada pasien hanya diberikan obat kalsium dan vitamin D.^{27,83}

BAB IX

DISKUSI

Rekomendasi ini disusun dengan tujuan memberikan informasi mengenai penatalaksanaan pasien yang mengonsumsi glukokortikoid dalam jangka waktu yang panjang sehingga dapat mencegah maupun mengobati osteoporosis yang terjadi akibat glukokortikoid atau yang lebih sering dikenal dengan GIOP. Hingga saat ini masih belum ada rekomendasi di Indonesia yang memberikan informasi mengenai tatalaksana GIOP tersebut. Oleh karena itu, tujuan penyusunan rekomendasi ini adalah untuk memberikan pedoman yang berfokus pada skrining awal, pencegahan, pengobatan, hingga *monitoring* pengobatan pasien yang mengonsumsi glukokortikoid dalam jangka waktu yang panjang baik yang telah terjadi GIOP atau pada pasien yang berisiko terjadinya GIOP pada masa mendatang.

Dalam proses pembentukan pedoman ini, Perhimpunan Reumatologi Indonesia yang tergabung dalam tim melakukan telaah literatur serta melakukan perbandingan dengan pedoman yang telah ada untuk menyusun beberapa rekomendasi. Rekomendasi yang telah dibentuk dilakukan tinjauan ulang dan voting oleh tim ahli yang merupakan klinisi yang ahli dan memiliki pengalaman yang mendalam dalam bidang osteoporosis. Pedoman yang telah dibentuk ini direkomendasikan untuk pasien dewasa dengan usia ≥ 19 tahun yang mengonsumsi glukokortikoid baik yang berisiko awal mengalami GIOP maupun yang sudah terdiagnosis sebagai GIOP, meliputi skrining awal, pencegahan, pengobatan, maupun *monitoring* pasien.

Terdapat beberapa perbedaan rekomendasi yang dikemukakan dalam pedoman ini dibandingkan dengan pedoman yang telah dikeluarkan oleh beberapa organisasi lainnya di dunia. Beberapa pedoman menyebutkan bahwa skrining awal terhadap osteoporosis sebaiknya dilakukan secepatnya tanpa menyebutkan berapa dosis glukokortikoid yang digunakan.¹¹¹ Di lain sisi, ACR 2017 menyebutkan bahwa pemberian terapi pencegahan GIOP dapat segera dilakukan saat pasien memperoleh glukokortikoid dengan dosis ≥ 2.5 mg/hari selama 3 bulan.⁸² Akan tetapi, tim penyusun merekomendasikan skrining awal dapat dilakukan pada pasien yang mengonsumsi glukokortikoid dengan dosis ≥ 5 mg/hari selama 3 bulan berdasarkan bukti penelitian yang ada. Pertimbangan waktu 3 bulan tersebut diambil untuk memberikan kesempatan para klinisi dan pasien memberikan fokus pada diagnosis dan terapi pada penyakit primernya terlebih dahulu.

Pemeriksaan BMD masih merupakan alat pilihan utama yang digunakan dalam skrining, penentuan terapi, maupun pemantauan pengobatan. Akan tetapi, melihat kondisi di Indonesia yang menunjukkan bahwa fasilitas pemeriksaan BMD hanya tersedia di beberapa kota besar dan tidak selalu tersedia di daerah, tim penyusun mengemukakan metode pilihan lainnya yang dapat digunakan dalam proses penapisan awal, penentuan terapi, maupun pemantauan pengobatan tersebut. Beberapa hal yang mudah dan tersedia antara lain meliputi penilaian risiko fraktur, pemeriksaan penanda tulang, maupun evaluasi klinis. Rekomendasi lainnya di dunia juga telah menggunakan penilaian risiko fraktur dengan skor FRAX sebagai penapisan awal risiko GIOP maupun untuk menentukan terapi pada pasien.^{82,26}

Penilaian risiko fraktur dengan menggunakan skor FRAX tersebut dapat digunakan untuk mengklasifikasikan apakah pasien masuk ke dalam risiko rendah, sedang, ataupun tinggi dalam terjadinya fraktur. Meskipun demikian, nilai skor FRAX yang ditampilkan masih perlu dikonversikan kembali berdasarkan dosis glukokortikoid yang dikonsumsi. Pada pasien yang mengonsumsi glukokortikoid dengan dosis >7.5 mg, klinisi harus mengalikan skor osteoporosis mayor sebesar 1.15 dan skor fraktur pinggang sebesar 1.2.^{139,140} Kelemahan dari skor FRAX tersebut salah satunya adalah tidak adanya skor untuk menilai risiko terjadinya fraktur vertebra, mengingat salah satu fraktur yang tersering akibat glukokortikoid tersebut adalah pada tulang vertebra. FRAX juga digunakan pada individu dewasa yang berusia lebih dari 40 tahun. Oleh karena itu, pada pasien yang berusia kurang dari 40 tahun, penilaian faktor risiko fraktur dengan FRAX tidak dapat digunakan. Tim penyusun merekomendasikan penggunaan penilaian lainnya seperti adanya riwayat fraktur sebelumnya atau nilai skor-Z pada BMD atau penggunaan glukokortikoid dengan dosis dan durasi yang lebih panjang menjadi penilaian risiko fraktur pada pasien dengan usia kurang dari 40 tahun. FRAX juga direkomendasikan karena sudah terdapat referensi untuk orang Indonesia.

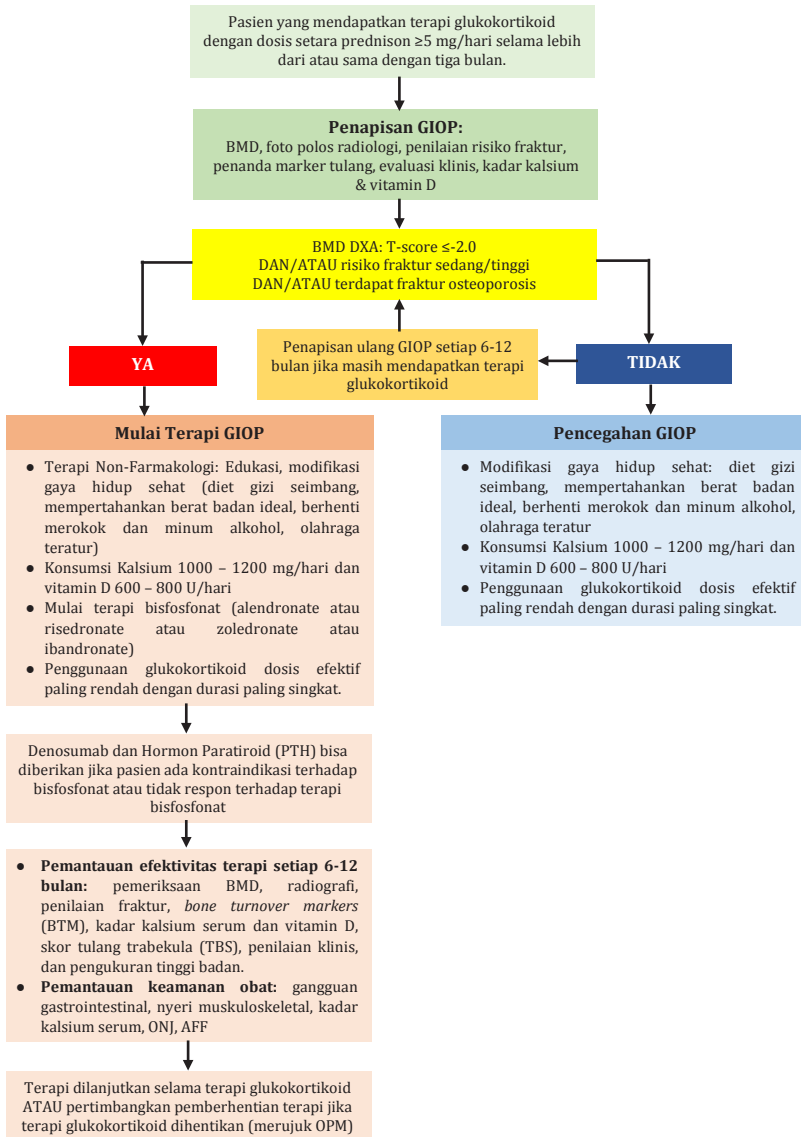
Bisfosfonat masih menjadi terapi pilihan pertama dalam pengobatan GIOP didukung dengan hasil uji klinik maupun penelitian meta-analisis yang ada.¹⁴¹⁻¹⁴³ Meskipun terapi lain seperti denosumab atau teriparatide terbukti lebih superior dalam hal peningkatan BMD dibandingkan bisfosfonat, tim penyusun masih merekomendasikan bisfosfonat sebagai terapi pilihan pertama pada pasien GIOP. Selain itu, denosumab maupun teriparatide saat ini juga masih belum tersedia di Indonesia. Meskipun tidak ditampilkan dalam rekomendasi, tim penyusun juga melakukan telaah literatur terhadap beberapa obat lain yang digunakan dalam terapi osteoporosis, seperti *strontium ranelate*, *calcitonin*, *phyto-estrogen*, maupun *selective estrogen receptor modulators* (SERM).

Berdasarkan telaah literatur yang telah dilakukan, sangat sedikit didapatkan bukti ilmiah dari obat-obat tersebut dalam mengobati pasien dengan GIOP sehingga tim penyusun tidak merekomendasikan terapi tersebut dalam pengobatan GIOP.

Penelitian jangka panjang yang menunjukkan efikasi dari pengobatan GIOP masih sangat minimal. Oleh karena itu, durasi pengobatan GIOP dengan menggunakan bisfosfonat masih menjadi hal yang masih menjadi perdebatan hingga saat ini. Salah satu hal yang disorot dalam penggunaan bisfosfonat adalah adanya *drug holiday* dalam penggunaannya. Hal ini disebabkan oleh karena adanya efek retensi kumulatif yang dimiliki oleh bisfosfonat sehingga *drug holiday* dilakukan untuk mengurangi risiko efek samping yang ditimbulkan akibat bisfosfonat. Meskipun demikian, efek samping yang berbahaya seperti ONJ atau AFF yang timbul akibat terapi bisfosfonat masih jarang,¹⁹⁹⁻²⁰³ sedangkan glukokortikoid juga merupakan faktor risiko yang kuat terhadap terjadinya osteoporosis. Oleh karena itu, tim penyusun merekomendasikan terapi bisfosfonat sebaiknya tetap diberikan jika pasien tersebut masih terus mengonsumsi glukokortikoid. Hal ini juga didukung oleh rekomendasi lainnya.

Rekomendasi ini diharapkan menjadi pedoman yang dapat digunakan oleh dokter di Indonesia dalam penatalaksanaan pasien GIOP dengan kondisi yang disesuaikan di Indonesia. Meskipun demikian, masih terdapat beberapa kelemahan dalam penyusunan pedoman ini. Pertama, hasil penelitian mengenai GIOP masih sangat jarang, khususnya mengenai tatalaksana non-farmakologis sehingga rekomendasi yang disusun merujuk pada tatalaksana osteoporosis secara umum. Kedua, osteoporosis sangat dipengaruhi oleh ras sedangkan penelitian mengenai GIOP di Indonesia masih sangat jarang sehingga masih perlu adanya studi pada populasi GIOP di Indonesia untuk lebih mendukung rekomendasi yang disusun ini.

ALGORITMA TATALAKSANA GIOP



Gambar 9.1. Algoritma Tata Laksana GIOP di Indonesia

DAFTAR PUSTAKA

1. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis update. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(4):388–93.
2. Buttgereit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(4):239–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0370-z>
3. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(Suppl 2).
4. Widhani A, Rengganis I, Susanto AJ, Surachmanto EE, Hasibuan AS, Fetarayani D, et al. Factors Related to Knowledge, Perception, and Practices Towards COVID-19 Among Patients with Autoimmune Diseases: A Multicenter Online Survey. *Acta Med Indones*. 2020;52(3):214–26.
5. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457–65.
6. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Care Res*. 2006;55(3):420–6.
7. Pereira RMR, de Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics*. 2010;65(11):1197–205.
8. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Sep;41(3):595–611. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.004. Epub 2012 May 23. PMID: 22877431; PMCID: PMC3417039.
9. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* [Internet]. 2018;61(1):7–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
10. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and bone: Consequences of endogenous and exogenous excess and replacement therapy. *Endocr Rev*. 2018;39(5):519–48.
11. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporos Int*. 2019;30(6):1145–56.
12. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: Relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology*. 2000;39(12):1383–9.

13. Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, Vestergaard P, de Vries F, Cadarette SM, et al. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1).
14. Iacopo C, Alberto F, Daniela M, Cristina EV, Luigi G. Updates in epidemiology, pathophysiology and management strategies of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;15(4):283–98. Available from: <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1772051>
15. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(3):595–611.
16. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020;16(8):437–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>
17. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(5):185–202.
18. Practice C. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. 2018;
19. M. Rossini, O. Viapiana, M. Vitiello, N. Malavolta, G. La Montagna, S. Maddali Bongi, O. Di Munno, R. Nuti, C.U. Manzini, C. Ferri, L. Bogliolo, A. Mathieu, F. Cantatore, A. Del Puente, M. Muratore, W. Grassi, B. Frediani, G. Saviola, P. Delvino, L. Miron DG. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool (GIOTTO) study. 2015;74(2):272–7.
20. Lee JH, Sung YK, Choi CB, Cho SK, Bang SY, Choe JY, et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2016;17(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-0952-8>
21. Heberlein I, Demary W, Bloching H, Braun J, Buttgerit F, Dreher R, et al. Medikamentöse Osteoporoseprophylaxe und -therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (ORA-Studie). *Z Rheumatol*. 2011;70(9):793–802.
22. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):1–5.
23. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC, et al. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: A 5-year followup study. *J Rheumatol*. 2014;41(10):1990–7.
24. Vincze A, Bodoki L, Szabó K, Nagy-Vincze M, Szalmás O, Varga J, et al. The risk of fracture and prevalence of osteoporosis is elevated in patients with idiopathic inflammatory myopathies: Cross-sectional study from a single Hungarian center. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):1–8.

25. Mariya M El A, Ashish S. Systematic Review with Meta-analysis: Denosumab in Glucocorticoids Induced Osteoporosis. *Int J Diabetes Clin Res.* 2021;8(2).
26. Pereira RMR, Perez MO, Paula AP, Moreira C, Castro CHM, Zerbini CAF, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology (2020). *Arch Osteoporos.* 2021;16(1).
27. Park SY, Gong HS, Kim KM, Kim D, Kim H, Jeon CH, et al. Korean Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *J Rheum Dis.* 2018;25(4):263.
28. Den Uyl D, Bultink IEM, Lems WF. Advances in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(3):233–40.
29. Yang YJ, Zhu Z, Wang DT, Zhang X Le, Liu YY, Lai WX, et al. Tanshinol alleviates impaired bone formation by inhibiting adipogenesis via KLF15/PPAR γ 32 signaling in GIO rats. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2018;39(4):633–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2017.134>
30. Hildebrandt S, Baschant U, Thiele S, Tuckermann J, Hofbauer LC, Rauner M. Glucocorticoids suppress Wnt16 expression in osteoblasts in vitro and in vivo. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–9.
31. Ohlsson C, Nilsson KH, Henning P, Wu J, Gustafsson KL, Poutanen M, et al. WNT16 overexpression partly protects against glucocorticoid-induced bone loss. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2018;314(6):E597–604.
32. Wang L, Heckmann BL, Yang X, Long H. Osteoblast autophagy in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Cell Physiol.* 2019;234(4):3207–15.
33. Zhang S, Liu Y, Liang Q. Low-dose dexamethasone affects osteoblast viability by inducing autophagy via intracellular ros. *Mol Med Rep.* 2018;17(3):4307–16.
34. Zanolini S, Canalis E. Notch signaling and the skeleton. *Endocr Rev.* 2016;37(3):223–53.
35. Zanolini S, Yu J, Adhikari S, Canalis E. Glucocorticoids inhibit notch target gene expression in osteoblasts. *J Cell Biochem.* 2018;119(7):6016–23.
36. Teitelbaum SL. Glucocorticoids and the osteoclast. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:37–9.
37. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: An endocrine cell . . . and more. *Endocr Rev.* 2013;34(5):658–90.
38. Iseri K, Iyoda M, Watanabe M, Matsumoto K, Sanada D, Inoue T, et al. The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: A randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2018;13(3):1–12.
39. Sewerynek E, Stuss M. Steroid-induced osteoporosis. *Aging Health* 2012;8(5):471-477

40. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000014.
41. Sutter S, Nishiyama KK, Kepley A, Zhou B, Wang J, McMahon DJ, et al. Abnormalities in cortical bone, trabecular plates, and stiffness in postmenopausal women treated with glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4231–40.
42. Paggiosi MA, Peel NFA, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporos Int*. 2015;26(6):1773–80.
43. R.G. Russell, Z. Xia, J.E. Dunford, U. Oppermann, A. Kwaasi, P.A. Hulley, K.L. Kavanagh, J.T. Triffitt, M.W. Lundy, R.J. Phipps, B.L. Barnett, F.P. Coxon, M.J. Rogers, N.B. Watts, F.H. Ebetino, Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy, *Ann.N.Y.Acad.Sci*. 2007; 1117:209 -257
44. Rogers MJ, Mönkkönen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. 2020;139:115493.
45. R.G. Russell, N.B. Watts, F.H. Ebetino, M.J. Rogers, Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy, *Osteoporos.Int*. 2008; 19(6):733 -759.
46. J.E. Dunford, K. Thompson, F.P. Coxon, S.P. Luckman, F.M. Hahn, C.D. Poulter, F.H. Ebetino, M.J. Rogers, Structure -activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2001;296:235 -242.
47. S. Cremers, R. Sparidans, H.J. den, N. Hamdy, P. Vermeij, S. Papapoulos, A pharmacokinetic and pharmacodynamic model for intravenous bisphosphonate (pamidronate) in osteoporosis. *Eur.J.Clin.Pharmacol*. 2002;57(12):883 -890.
48. J.H. Lin, Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 1996;18(2):75 -85.
49. F.P. Coxon, K. Thompson, A.J. Roelofs, F.H. Ebetino, M.J. Rogers, Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non -resorbing cells. *Bone*. 2008;42:848 -860.
50. K. Thompson, M.J. Rogers, F.P. Coxon, J.C. Crockett, Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid -phase endocytosis, *Mol Pharmacol* (69) (2006) 1624 -1632.
51. Z. Yu, L.E. Surface, C.Y. Park, M.A. Horlbeck, G.A. Wyant, M. Abu -Remaileh, T.R. Peterson, D.M. Sabatini, J.S. Weissman, E.K. O'Shea, Identification of a transporter complex responsible for the cytosolic entry of nitrogen -containing -bisphosphonates, *Elife* 7 (2018).

52. M.J. Rogers, R.J. Brown, V. Hodkin, G.M. Blackburn, R.G.G. Russell, D.J. Watts, Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyl-tRNA synthetase enzymes, *Biochem Biophys Res Commun* 224(3) (1996) 863 -869.
53. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jun;85(6):1052-1062.
54. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(20):7829-7834. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601643103>
55. Nagano Y, Matsui H, Shimokawa O, et al. Bisphosphonate-induced gastrointestinal mucosal injury is mediated by mitochondrial superoxide production and lipid peroxidation. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;51:196-203. <https://doi.org/10.3164/jcbn.12-41>
56. Pazianas M, Abrahamsen B, Ferrari S, Russell RG. Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:395-402. doi: 10.2147/TCRM.S52291. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24204155; PMCID: PMC3804538.
57. Dunn CJ, Goa KL. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. *Drugs*. 2001;61:685-712.
58. Langdahl BL. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br J Pharmacol*. 2021 May;178(9):1891-1906. doi: 10.1111/bph.15024. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32060897.
59. Pang KL, Low NY, Chin KY. A Review on the Role of Denosumab in Fracture Prevention. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Oct 1;14:4029-4051. doi: 10.2147/DDDT.S270829.
60. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract*. 2012 Dec;66(12):1139-46. doi: 10.1111/ijcp.12022. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22967310; PMCID: PMC3549483.
61. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporosis Int*. 2015;26(12):2763-2771. doi:10.1007/s00198-015-3179-x 30.
62. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Mineral Res*. 2012;27(3):694-701. doi:10.1002/jbmr.1479 31.
63. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporosis Int*. 2015;26(12):2773-2783. doi:10.1007/s00198-015-3234-7 32.

64. Bilezikian JP, Lin CJF, Brown JP, et al. Long-term denosumab treatment restores cortical bone loss and reduces fracture risk at the forearm and humerus: analyses from the FREEDOM Extension cross-over group. *Osteoporosis Int.* 2019;30(9):1855–1864. doi:10.1007/s00198-019-05020-8 33.
65. Kendler DL, Chines A, Brandi ML, et al. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. *Osteoporosis Int.* 2019;30(1):71–78. doi:10.1007/s00198-018-4687-2.
66. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007 Jun;40(6):1434-46.
67. Canalis E. Management of Endocrine Disease: Novel anabolic treatments for osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2018 Feb;178(2):R33-R44.
68. Vall H, Parmar M. Teriparatide. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559248/>.
69. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001 Aug 11;323(7308):334-6. doi: 10.1136/bmj.323.7308.334. PMID: 11498496; PMCID: PMC1120936.
70. Laliberté MC, Perreault S, Jouini G, Shea BJ, Lalonde L. Effectiveness of interventions to improve the detection and treatment of osteoporosis in primary care settings: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2011 Nov;22(11):2743-68. doi: 10.1007/s00198-011-1557-6. Epub 2011 Feb 19. PMID: 21336493.
71. Rossini M, Viapiana O, Vitiello M, Malavolta N, La Montagna G, Maddali Bongi S, Di Munno O, Nuti R, Manzini CU, Ferri C, Bogliolo L, Mathieu A, Cantatore F, Del Puente A, Muratore M, Grassi W, Frediani B, Saviola G, Delvino P, Mirone L, Ferraccioli G, Tripi G, Piazza I, Gatti D. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool (GIOTTO) study. *Reumatismo.* 2017 May 22;69(1):30-39. doi: 10.4081/reumatismo.2017.922. PMID: 28535619.
72. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993. PMID: 10841167.
73. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2002 Oct;13(10):777-87. doi: 10.1007/s001980200108. PMID: 12378366.
74. Paggiosi MA, Peel NF, Eastell R. The impact of glucocorticoid therapy on trabecular bone score in older women. *Osteoporosis Int.* 2015 Jun;26(6):1773-80. doi: 10.1007/s00198-015-3078-1. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25743176.

75. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, Lin CJF, Maricic M, O'Malley CD, Saag K, Curtis JR. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2016 Nov;27(11):3239-3249. doi: 10.1007/s00198-016-3646-z. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27273113.
76. Amiche MA, Abtahi S, Driessen JHM, Vestergaard P, de Vries F, Cadarette SM, Burden AM. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study. *Arch Osteoporos.* 2018 Mar 18;13(1):30. doi: 10.1007/s11657-018-0424-x. PMID: 29552730; PMCID: PMC5857556.
77. Pereira RMR, Perez MO, Paula AP, Moreira C, Castro CHM, Zerbini CAF, Domiciano DS, de Azevedo E, Mendonca LMC, Shinzato MM, da Rocha-Loures MAA, Radominski S, Szejnfeld VL. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology (2020). *Arch Osteoporos.* 2021 Mar 1;16(1):49. doi: 10.1007/s11657-021-00902-z. PMID: 33646403.
78. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, Bessette L, Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Kraft J, Lynde C, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Pope JE. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 May;67(6):754-64. doi: 10.1002/acr.22519. PMID: 25418272.
79. Wang Y, Zhao R, Gu Z, Dong C, Guo G, Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020 Aug;31(8):1401-1409. doi: 10.1007/s00198-020-05360-w. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291467.
80. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, Chapurlat R, Wang A, Pannacciulli N, Lems WF. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jun;6(6):445-454. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30075-5. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29631782.
81. Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, Emkey R, Butler PW, Yin X, Lems WF. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1174-1184. doi: 10.1002/art.40874. Epub 2019 May 25. PMID: 30816640; PMCID: PMC6619388.
82. Krishnamurthy V, Sharma A, Aggarwal A, Kumar U, Amin S, Rao UR, Narsimulu G, Handa R, Mithal A, Joshi S. Indian rheumatology association guidelines for management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Indian Journal of Rheumatology* 2011;6(2):68-75.

83. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, Humphrey MB, Lane NE, Magrey M, Miller M, Morrison L, Rao M, Robinson AB, Saha S, Wolver S, Bannuru RR, Vaysbrot E, Osani M, Turgunbaev M, Miller AS, McAlindon T. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2017 Nov;69(11):2246. PMID: 28585373.
84. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, Buchon D, Debiais F, Guggenbuhl P, Laroche M, Legrand E, Lespessailles E, Marcelli C, Weryha G, Thomas T; Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2014 Dec;81(6):493-501. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.001. PMID: 25455041.
85. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, León-Vázquez ML, Méndez-Martínez S, Etchegaray-Morales I, Montiel-Jarquín Á, Enriquez-Guerra MA, Muñoz-Guarneros M, Gálvez-Romero JL, Soto-Santillán P, Cervera R. Incidence of Vertebral Fractures in Women with Systemic Lupus Erythematosus After 8 Years of Follow-Up. *Calcif Tissue Int*. 2017 Sep;101(3):291-299. doi: 10.1007/s00223-017-0286-z. Epub 2017 May 15. PMID: 28508265.
86. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahon M, Patkar NM, Volkmann E, Saag KG. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Nov;62(11):1515-26. doi: 10.1002/acr.20295. Epub 2010 Jul 26. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Mar;64(3):464. PMID: 20662044.
87. Rentero ML, Amigo E, Chozas N, Fernández Prada M, Silva-Fernández L, Abad Hernandez MA, Rodríguez Barrera JM, del Pino-Montes J; GHDP study group. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 15;16:300. doi: 10.1186/s12891-015-0733-9. PMID: 26472426; PMCID: PMC4608160.
88. Yu SF, Chen JF, Chen YC, Lai HM, Ko CH, Chiu WC, Su FM, Hsu CY, Su BY, Wu CH, Cheng TT. Beyond bone mineral density, FRAX-based tailor-made intervention thresholds for therapeutic decision in subjects on glucocorticoid: A nationwide osteoporosis survey. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(5):e5959. doi: 10.1097/MD.0000000000005959. PMID: 28151883; PMCID: PMC5293446.
89. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21229233.

90. Tanaka Y, Mori H, Aoki T, Atsumi T, Kawahito Y, Nakayama H, Tohma S, Yamanishi Y, Hasegawa H, Tanimura K, Negoro N, Ueki Y, Kawakami A, Eguchi K, Saito K, Okada Y. Analysis of bone metabolism during early stage and clinical benefits of early intervention with alendronate in patients with systemic rheumatic diseases treated with high-dose glucocorticoid: Early Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Japan (EDITOR-J) study. *J Bone Miner Metab.* 2016 Nov;34(6):646-654. doi: 10.1007/s00774-015-0709-8. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26308708.
91. Tada M, Inui K, Sugioka Y, Mamoto K, Okano T, Anno S, Koike T. Use of bisphosphonate might be important to improve bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis even under tight control: the TOMORROW study. *Rheumatol Int.* 2017 Jun;37(6):999-1005. doi: 10.1007/s00296-017-3720-7. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28405825.
92. Hwang JS, Tsai KS, Cheng YM, Chen WJ, Tu ST, Lu KH, Hou SM, Yang SH, Cheng H, Lai HJ, Lei S, Chen JF. Vitamin D status in non-supplemented postmenopausal Taiwanese women with osteoporosis and fragility fracture. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Jul 28;15:257. doi: 10.1186/1471-2474-15-257. PMID: 25069806; PMCID: PMC4118264.
93. Sunycz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Aug;4(4):827-36. doi: 10.2147/tcrm.s3552. PMID: 19209265; PMCID: PMC2621390.
94. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, Cadarette SM. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int.* 2016 May;27(5):1709-18. doi: 10.1007/s00198-015-3455-9. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26694595.
95. Ozen G, Pedro S, Wolfe F, Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78(8):1041-1047. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215328. Epub 2019 May 15. PMID: 31092411.
96. Kageyama G, Okano T, Yamamoto Y, Nishimura K, Sugiyama D, Saegusa J, Tsuji G, Kumagai S, Morinobu A. Very high frequency of fragility fractures associated with high-dose glucocorticoids in postmenopausal women: A retrospective study. *Bone Rep.* 2016 Nov 17;6:3-8. doi: 10.1016/j.bonr.2016.11.003. PMID: 28377975; PMCID: PMC5365272.
97. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):85-92. doi: 10.1210/jc.2011-2036. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21994966.

98. Lee JH, Sung YK, Choi CB, Cho SK, Bang SY, Choe JY, Hong SJ, Jun JB, Kim TH, Lee J, Lee HS, Yoo DH, Yoon BY, Bae SC. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Feb 24;17:98. doi: 10.1186/s12891-016-0952-8. PMID: 26912147; PMCID: PMC4765070.
99. Best JH, Kong AM, Lenhart GM, Sarsour K, Stott-Miller M, Hwang Y. Association Between Glucocorticoid Exposure and Healthcare Expenditures for Potential Glucocorticoid-related Adverse Events in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2018 Mar;45(3):320-328. doi: 10.3899/jrheum.170418. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29335343.
100. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G, Bacarelli MR, Filippini P, Galeazzi M, Marcolongo R. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol*. 2004 Jun;31(6):1083-7. PMID: 15170918.
101. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1470-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu148. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24681836.
102. Mathioudakis AG, Amanetopoulou SG, Gialmanidis IP, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Siasos G, Evangelopoulou E, Mathioudakis GA. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? *Respirology*. 2013 Jan;18(1):147-53. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02265.x. PMID: 22985270.
103. Gonçalves PA, Dos Santos Neves R, Neto LV, Madeira M, Guimarães FS, Mendonça LMC, Lopes AJ, Farias MLF. Inhaled glucocorticoids are associated with vertebral fractures in COPD patients. *J Bone Miner Metab*. 2018 Jul;36(4):454-461. doi: 10.1007/s00774-017-0854-3. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28766137.
104. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med*. 2005 Apr;257(4):374-84. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01467.x. PMID: 15788008.
105. Ochi K, Go Y, Furuya T, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Risk factors associated with the occurrence of distal radius fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Clin Rheumatol*. 2014 Apr;33(4):477-83. doi: 10.1007/s10067-013-2415-z. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24196989.

106. Ochi K, Furuya T, Ishibashi M, Watanabe M, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Risk factors associated with the occurrence of proximal humerus fractures in patients with rheumatoid arthritis: a custom strategy for preventing proximal humerus fractures. *Rheumatol Int.* 2016 Feb;36(2):213-9. doi: 10.1007/s00296-015-3371-5. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26420406.
107. Ishida O, Furuya T, Inoue E, Ochi K, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Risk factors for established vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol.* 2015 May;25(3):373-8. doi: 10.3109/14397595.2015.1004276. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25797805.
108. Deng J, Silver Z, Huang E, Zheng E, Kavanagh K, Panicker J. The effect of calcium and vitamin D compounds on bone mineral density in patients undergoing glucocorticoid therapies: a network meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021 Feb;40(2):725-734. doi: 10.1007/s10067-020-05294-y. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32681366.
109. Chen Y, Wan JX, Jiang DW, Fu BB, Cui J, Li GF, Chen CM. Efficacy of calcitriol in treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with nephrotic syndrome: an open-label, randomized controlled study. *Clin Nephrol.* 2015 Nov;84(5):262-9. doi: 10.5414/CN108473. PMID: 26396095.
110. Matsumoto T, Yamamoto K, Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, Nakano T, Ito M, Tomomitsu T, Hirakawa A, Soen S. Eldecacitol is superior to alfacalcidol in maintaining bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis patients (e-GLORIA). *J Bone Miner Metab.* 2020 Jul;38(4):522-532. doi: 10.1007/s00774-020-01091-4. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32140784.
111. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, Ozono K, Sagawa A, Takayanagi R, Tanaka H, Miki T, Masunari N, Tanaka Y. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab.* 2014 Jul;32(4):337-50. doi: 10.1007/s00774-014-0586-6. Epub 2014 May 13. PMID: 24818875.
112. de Jong Z, Munneke M, Lems WF, Zwinderman AH, Kroon HM, Pauwels EK, Jansen A, Rooday KH, Dijkmans BA, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP, Hazes JM. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1066-76. doi: 10.1002/art.20117. PMID: 15077288.
113. Madureira MM, Takayama L, Gallinaro AL, Caparbo VF, Costa RA, Pereira RM. Balance training program is highly effective in improving functional status and reducing the risk of falls in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2007 Apr;18(4):419-25. doi: 10.1007/s00198-006-0252-5. Epub 2006 Nov 7. PMID: 17089080; PMCID: PMC1820755.

114. Muir JM, Ye C, Bhandari M, Adachi JD, Thabane L. The effect of regular physical activity on bone mineral density in post-menopausal women aged 75 and over: a retrospective analysis from the Canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Aug 23;14:253. doi: 10.1186/1471-2474-14-253. PMID: 23971674; PMCID: PMC3765292.
115. El-Khoury F, Cassou B, Latouche A, Aegerter P, Charles M, Dargent-Molina P et al. Effectiveness of two year balance training programme on prevention of fall induced injuries in at risk women aged 75-85 living in community: Ossébo randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351 :h3830 doi:10.1136/bmj.h3830
116. Tory HO, Solomon DH, Desai SP. Analysis of quality improvement efforts in preventing glucocorticoid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr;44(5):483-488. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.011. PMID: 25845488.
117. Warriner AH, Outman RC, Allison JJ, Curtis JR, Markward NJ, Redden DT, Safford MM, Stanek EJ, Steinkellner AR, Saag KG. An Internet-based Controlled Trial Aimed to Improve Osteoporosis Prevention among Chronic Glucocorticoid Users. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1478-83. doi: 10.3899/jrheum.141238. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26136484.
118. Koutsofta I, Mamais I, Chrysostomou S. The effect of protein diets in postmenopausal women with osteoporosis: Systematic review of randomized controlled trials. *J Women Aging*. 2019 Mar-Apr;31(2):117-139. doi: 10.1080/08952841.2018.1418822. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29319467.
119. Wright CS, Li J, Campbell WW. Effects of Dietary Protein Quantity on Bone Quantity following Weight Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2019 Nov 1;10(6):1089-1107. doi: 10.1093/advances/nmz058. PMID: 31301138; PMCID: PMC6855958.
120. Villareal DT, Fontana L, Das SK, Redman L, Smith SR, Saltzman E, Bales C, Rochon J, Pieper C, Huang M, Lewis M, Schwartz AV; CALERIE Study Group. Effect of Two-Year Caloric Restriction on Bone Metabolism and Bone Mineral Density in Non-Obese Younger Adults: A Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):40-51. doi: 10.1002/jbmr.2701. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26332798; PMCID: PMC4834845.
121. Wherry SJ, Miller RM, Jeong SH, Beavers KM. The Ability of Exercise to Mitigate Caloric Restriction-Induced Bone Loss in Older Adults: A Structured Review of RCTs and Narrative Review of Exercise-Induced Changes in Bone Biomarkers. *Nutrients*. 2021 Apr 10;13(4):1250. doi: 10.3390/nu13041250. PMID: 33920153; PMCID: PMC8070587.
122. Al-Bashaireh AM, Haddad LG, Weaver M, Kelly DL, Chengguo X, Yoon S. The Effect of Tobacco Smoking on Musculoskeletal Health: A Systematic Review. *J Environ Public Health*. 2018 Jul 11;2018:4184190. doi: 10.1155/2018/4184190. PMID: 30112011; PMCID: PMC6077562.

123. Rom O, Reznick AZ, Keidar Z, Karkabi K, Aizenbud D. Smoking cessation-related weight gain--beneficial effects on muscle mass, strength and bone health. *Addiction*. 2015 Feb;110(2):326-35. doi: 10.1111/add.12761. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25312589.
124. Shen GS, Li Y, Zhao G, Zhou HB, Xie ZG, Xu W, Chen HN, Dong QR, Xu YJ. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury*. 2015 Jul;46(7):1333-40. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.008. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25956674.
125. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, Baigi V, Mansournia N, Etminan M, Mansournia MA. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Apr 1;197:197-202. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30844616.
126. Mahabir S, Baer DJ, Pfeiffer RM, Li Y, Watkins BA, Taylor PR. Low to moderate alcohol consumption on serum vitamin D and other indicators of bone health in postmenopausal women in a controlled feeding study. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Nov;68(11):1267-70. doi: 10.1038/ejcn.2014.191. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25226824.
127. Wang Y, Wang L, Sun Y, Wu M, Ma Y, Yang L, Meng C, Zhong L, Hossain MA, Peng B. Prediction model for the risk of osteoporosis incorporating factors of disease history and living habits in physical examination of population in Chongqing, Southwest China: based on artificial neural network. *BMC Public Health*. 2021 May 26;21(1):991. doi: 10.1186/s12889-021-11002-5. PMID: 34039329; PMCID: PMC8157412.
128. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Oct;22(10):1082-90. doi: 10.1016/s1053-2498(02)01184-1. PMID: 14550817.
129. Mitchell MJ, Baz MA, Fulton MN, Lisor CF, Braith RW. Resistance training prevents vertebral osteoporosis in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2003 Aug 15;76(3):557-62. doi: 10.1097/01.TP.0000076471.25132.52. PMID: 12923444.
130. Schwartz AL, Winters-Stone K, Gallucci B. Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2007 May;34(3):627-33. doi: 10.1188/07.ONF.627-633. PMID: 17573321.
131. Wang J, Li H. Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis with Bisphosphonates Alone, Vitamin D Alone or a Combination Treatment in Eastern Asians: A Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2019;25(14):1653-1662. doi: 10.2174/1381612825666190619125426. Erratum in: *Curr Pharm Des*. 2020;26(22):2682. PMID: 31218954; PMCID: PMC7046985.

132. Lv F, Guan Y, Ma D, Xu X, Song Y, Li L, Jiang Y, Wang O, Xia W, Xing X, Li M. Effects of alendronate and alfacalcidol on bone in patients with myasthenia gravis initiating glucocorticoids treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Mar;88(3):380-387. doi: 10.1111/cen.13537. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29266368.
133. Soen S, Yamamoto K, Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, Ito M, Nakano T, Hagino H, Hirakawa A, Matsumoto T. Minodronate combined with alfacalcidol versus alfacalcidol alone for glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicenter, randomized, comparative study. *J Bone Miner Metab*. 2020 Jul;38(4):511-521. doi: 10.1007/s00774-019-01077-x. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31970477.
134. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3224-9. doi: 10.1002/art.11283. PMID: 14613287.
135. Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Hagiyaama H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2005 May;32(5):863-9. Erratum in: *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1414. Kanai, Yoshiki [corrected to Kanai, Yoshinori]. PMID: 15868623.
136. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2028-39. doi: 10.1056/NEJMoa071408. PMID: 18003959.
137. Osipov B, Christiansen BA. Mechanisms for increased systemic fracture risk after index fracture. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2021;11:100072 <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2021.100072>.
138. Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *J Bone Miner Res*. 2013 Nov;28(11):2317-24. doi: 10.1002/jbmr.1968. PMID: 23616397.
139. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21229233.
140. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004 Jun;19(6):893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134. Epub 2004 Jan 27. PMID: 15125788.
141. Yao L, Wang H, Dong W, Liu Z, Mao H. Efficacy and safety of bisphosphonates in management of low bone density in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(3):e5861. doi: 10.1097/MD.0000000000005861. PMID: 28099343; PMCID: PMC5279088.

142. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 5;10(10):CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2. PMID: 27706804; PMCID: PMC6461188.
143. Feng Z, Zeng S, Wang Y, Zheng Z, Chen Z. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Dec 6;8(12):e80890. doi: 10.1371/journal.pone.0080890. PMID: 24324644; PMCID: PMC3855695.
144. Kan SL, Yuan ZF, Li Y, Ai J, Xu H, Sun JC, Feng SQ. Alendronate prevents glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(25):e3990. doi: 10.1097/MD.0000000000003990. PMID: 27336902; PMCID: PMC4998340.
145. Wang YK, Zhang YM, Qin SQ, Wang X, Ma T, Guo JB, Zhu C, Luo ZJ. Effects of alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(42):e12691. doi: 10.1097/MD.0000000000012691. PMID: 30334952; PMCID: PMC6211897.
146. Fujieda Y, Horita T, Nishimoto N, Tanimura K, Amasaki Y, Kasahara H, Furukawa S, Takeda T, Fukaya S, Matsui K, Tsutsumi A, Furusaki A, Sagawa A, Katayama K, Takeuchi K, Katsumata K, Kurita T, Shane P, Kato M, Oku K, Yasuda S, Takahata M, Iwasaki N, Atsumi T. Efficacy and safety of sodium Risedronate for glucocorticoid-induced Osteoporosis with rheumatoid arthritis (RISOTTO study): A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2021 May;31(3):593-599. doi: 10.1080/14397595.2020.1812835. Epub 2020 Oct 2. PMID: 32820698.
147. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, Bucci-Rechtweg C, Su G, Reid DM. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone.* 2012 Jan;50(1):289-95. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.024. Epub 2011 Oct 29. Erratum in: *Bone.* 2012 Mar;50(3):811. PMID: 22061864.
148. Roux C, Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Bucci-Rechtweg C, Su G, Sambrook PN. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Mar;23(3):1083-90. doi: 10.1007/s00198-011-1800-1. PMID: 21975559.
149. Devogelaer JP, Sambrook P, Reid DM, Goemaere S, Ish-Shalom S, Collette J, Su G, Bucci-Rechtweg C, Papanastasiou P, Reginster JY. Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jun;52(6):1058-69. doi: 10.1093/rheumatology/kes410. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23365149.

150. Shin K, Park SH, Park W, Baek HJ, Lee YJ, Kang SW, Choe JY, Yoo WH, Park YB, Song JS, Lee SG, Yoo B, Yoo DH, Song YW. Monthly Oral Ibandronate Reduces Bone Loss in Korean Women With Rheumatoid Arthritis and Osteopenia Receiving Long-term Glucocorticoids: A 48-week Double-blinded Randomized Placebo-controlled Investigator-initiated Trial. *Clin Ther*. 2017 Feb;39(2):268-278.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.008. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28161119.
151. Matsuno H. Assessment of Distal Radius Bone Mineral Density in Osteoporosis Patients Receiving Denosumab, Including Those with Rheumatoid Arthritis and Those Receiving Oral Glucocorticoids. *Drugs R D*. 2016 Dec;16(4):347-353. doi: 10.1007/s40268-016-0146-8. PMID: 27766589; PMCID: PMC5114204.
152. Yanbei Z, Hansen KE. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Aug 14;13:2843-2852. doi: 10.2147/DDDT.S148654. PMID: 31616133; PMCID: PMC6698580.
153. Iseri K, Iyoda M, Watanabe M, Matsumoto K, Sanada D, Inoue T, Tachibana S, Shibata T. The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: A randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2018 Mar 15;13(3):e0193846. doi: 10.1371/journal.pone.0193846. PMID: 29543887; PMCID: PMC5854344.
154. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone*. 2015 Jun;75:222-8. doi: 10.1016/j.bone.2015.03.002. Epub 2015 Mar 8. PMID: 25761434.
155. Tanaka I, Tanaka Y, Soen S, Oshima H. Efficacy of once-weekly teriparatide in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis: the TOWER-GO study. *J Bone Miner Metab*. 2021 May;39(3):446-455. doi: 10.1007/s00774-020-01171-5. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33211212.
156. Farahmand P, Marin F, Hawkins F, Mörcke R, Ringe JD, Glüer CC, Papaioannou N, Minisola S, Martínez G, Nolla JM, Niedhart C, Gueñabens N, Nuti R, Martín-Mola E, Thomasius F, Peña J, Graeff C, Kapetanios G, Petto H, Gentzel A, Reisinger A, Zysset PK. Early changes in biochemical markers of bone formation during teriparatide therapy correlate with improvements in vertebral strength in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2013 Dec;24(12):2971-81. doi: 10.1007/s00198-013-2379-5. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23740422; PMCID: PMC3838582.
157. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, Cadarette SM. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016 Jun;27(6):1989-98. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26782683.

158. Saag KG, Agnusdei D, Hans D, Kohlmeier LA, Krohn KD, Leib ES, MacLaughlin EJ, Alam J, Simonelli C, Taylor KA, Marcus R. Trabecular Bone Score in Patients With Chronic Glucocorticoid Therapy-Induced Osteoporosis Treated With Alendronate or Teriparatide. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Sep;68(9):2122-8. doi: 10.1002/art.39726. PMID: 27111239.
159. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, Cooper C, Diez Perez A, Eastell R, Hofbauer LC, Kanis JA, Langdahl BL, Lesnyak O, Lorenc R, McCloskey E, Messina OD, Napoli N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Sambrook PN, Silverman S, Sosa M, Stepan J, Suppan G, Wahl DA, Compston JE; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Sep;23(9):2257-76. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22434203.
160. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, Ozono K, Sagawa A, Takayanagi R, Tanaka H, Miki T, Masunari N, Tanaka Y. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab.* 2014 Jul;32(4):337-50. doi: 10.1007/s00774-014-0586-6. Epub 2014 May 13. PMID: 24818875.
161. Inoue K, Hamano T, Nango N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, Fujii N, Nakano C, Obi Y, Shimomura A, Kusunoki Y, Rakugi H, Isaka Y, Tsubakihara Y. Multidetector-row computed tomography is useful to evaluate the therapeutic effects of bisphosphonates in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2014 May;32(3):271-80. doi: 10.1007/s00774-013-0485-2. Epub 2013 Jul 6. PMID: 23832575.
162. Hakala M, Kröger H, Valleala H, Hienonen-Kempas T, Lehtonen-Veromaa M, Heikkinen J, Tuomiranta T, Hannonen P, Paimela L; ONCE trial group. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 2012 Aug;41(4):260-6. doi: 10.3109/03009742.2012.664647. PMID: 22803768.
163. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, Farahmand P, Minisola S, Martínez G, Nolla JM, Niedhart C, Guañabens N, Nuti R, Martín-Mola E, Thomasius F, Kapetanios G, Peña J, Graeff C, Petto H, Sanz B, Reisinger A, Zysset PK. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun;28(6):1355-68. doi: 10.1002/jbmr.1870. PMID: 23322362; PMCID: PMC3708101.

164. Yoshiki F, Nishikawa A, Taketsuna M, Kajimoto K, Enomoto H. Efficacy and safety of teriparatide in bisphosphonate-pretreated and treatment-naïve patients with osteoporosis at high risk of fracture: Post hoc analysis of a prospective observational study. *J Orthop Sci.* 2017 Mar;22(2):330-338. doi: 10.1016/j.jos.2016.11.022. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28038880.
165. van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, Bakker MF, van der Veen MJ, van der Werf JH, Welsing PM, Bijlsma JW. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporos Int.* 2013 Apr;24(4):1429-36. doi: 10.1007/s00198-012-2073-z. Epub 2012 Aug 2. PMID: 23011680; PMCID: PMC3604583.
166. Tee SI, Yosipovitch G, Chan YC, Chua SH, Koh ET, Chan YH, Tan SS, Tsou IY, Tan SH. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol.* 2012 Mar;148(3):307-14. doi: 10.1001/archdermatol.2011.354. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22105813.
167. Liu GF, Wang ZQ, Liu L, Zhang BT, Miao YY, Yu SN. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem.* 2018 Jun;119(6):4469-4481. doi: 10.1002/jcb.26550. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29227547.
168. Bourke S, Bolland MJ, Grey A, Horne AM, Wattie DJ, Wong S, Gamble GD, Reid IR. The impact of dietary calcium intake and vitamin D status on the effects of zoledronate. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):349-54. doi: 10.1007/s00198-012-2117-4. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22893357.
169. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, Debiais F, Feron JM, Gauthier JB, Guggenbuhl P, Legrand E, Lehr-Drylewicz AM, Lespessailles E, Tremollieres F, Weryha G, Cortet B. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2018 Oct;85(5):519-530. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.009. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29654947.
170. Ding L, Hu J, Wang D, Liu Q, Mo Y, Tan X, Wen F. Efficacy and Safety of First- and Second-Line Drugs to Prevent Glucocorticoid-Induced Fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jan 1;105(1):dgz023. doi: 10.1210/clinem/dgz023. PMID: 31513250.
171. Wu CH, Chang YF, Chen CH, Lewiecki EM, Wüster C, Reid I, Tsai KS, Matsumoto T, Mercado-Asis LB, Chan DC, Hwang JS, Cheung CL, Saag K, Lee JK, Tu ST, Xia W, Yu W, Chung YS, Ebeling P, Mithal A, Ferrari SL, Cooper C, Lin GT, Yang RS. Consensus Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Short-Term Monitoring of Osteoporosis Treatment in the Asia-Pacific Region. *J Clin Densitom.* 2021 Jan-Mar;24(1):3-13. doi: 10.1016/j.jocd.2019.03.004. Epub 2019 Mar 20. PMID: 31010789.

172. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, Fiore CE, Iolascon G, Maggi S, Michieli R, Migliaccio S, Minisola S, Rossini M, Sessa G, Tarantino U, Toselli A, Isaia GC. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med*. 2019 Jan;14(1):85-102. doi: 10.1007/s11739-018-1874-2. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29948835; PMCID: PMC6329834.
173. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011 Feb;22(2):391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21184054.
174. Blumsohn A, Marin F, Nickelsen T, Brixen K, Sigurdsson G, González de la Vera J, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide. *Osteoporos Int*. 2011;22:1935-46
175. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem*. 2017 Feb;63(2):464-474. doi: 10.1373/clinchem.2016.259085. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27940448; PMCID: PMC5549920.
176. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, Hope S, Kanis JA, McCloskey EV, Poole KES, Reid DM, Selby P, Thompson F, Thurston A, Vine N; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28425085; PMCID: PMC5397452.
177. Osaki M, Tatsuki K, Hashikawa T, Norimatsu T, Chiba K, Motokawa S, Furuichi I, Doiguchi Y, Aoyagi K, Shindo H. Beneficial effect of risedronate for preventing recurrent hip fracture in the elderly Japanese women. *Osteoporos Int*. 2012 Feb;23(2):695-703. doi: 10.1007/s00198-011-1556-7. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21394496; PMCID: PMC3261386.
178. Modi A, Sen S, Adachi JD, Adami S, Cortet B, Cooper AL, Geusens P, Mellström D, Weaver JP, van den Bergh JP, Keown P, Sajjan S. The impact of GI events on persistence and adherence to osteoporosis treatment: 3-, 6-, and 12-month findings in the MUSIC-OS study. *Osteoporos Int*. 2018 Feb;29(2):329-337. doi: 10.1007/s00198-017-4271-1. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29110061; PMCID: PMC5818582.
179. Byun DW, Moon SH, Kim T, Lee HH, Park HM, Kang MI, Ha YC, Chung HY, Yoon BK, Kim TY, Chae SU, Shin CS, Yang KH, Lee JH, Chang JS, Kim SH, Kim IJ, Koh JM, Jung JH, Yi KW, Yoo JJ, Chung DJ, Lee YK, Yoon HK, Hong S, Kim DY, Baek KH, Kim HJ, Kim YJ, Kang S, Min YK. Assessment of patient-reported outcomes (PROs): treatment

- satisfaction, medication adherence, and quality of life (QoL) and the associated factors in postmenopausal osteoporosis (PMO) patients in Korea. *J Bone Miner Metab.* 2019 May;37(3):563-572. doi: 10.1007/s00774-018-0956-6. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30238428.
180. Wilson LM, Rebbholz CM, Jirru E, Liu MC, Zhang A, Gayleard J, Chu Y, Robinson KA. Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017 May 2;166(9):649-658. doi: 10.7326/M16-2752. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28395318.
 181. Guo Z, Wu R, Gong J, Zhu W, Li Y, Li N, Li J. The efficacy and safety of bisphosphonates for osteoporosis or osteopenia in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013 Apr;58(4):915-22. doi: 10.1007/s10620-012-2465-0. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23179146.
 182. Yang C, Le G, Lu C, Wei R, Lan W, Tang J, Zhan X. Effects of teriparatide compared with risedronate in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2020 Feb;99(7):e19042. doi: 10.1097/MD.00000000000019042. PMID: 32049802; PMCID: PMC7035098.
 183. Dömötör ZR, Vörhendi N, Hanák L, Hegyi P, Kiss S, Csiki E, Szakó L, Párniczky A, Erőss B. Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Nov 10;11:573976. doi: 10.3389/fendo.2020.573976. PMID: 33240217; PMCID: PMC7683730.
 184. Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, Cobos R, Orive G. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Dec;29(12):1005-14. doi: 10.3109/09513590.2013.813468. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24063695.
 185. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone.* 2014 Jan;58:126-35. doi: 10.1016/j.bone.2013.09.023. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24120384.
 186. Tadrous M, Wong L, Mamdani MM, Juurlink DN, Krahn MD, Lévesque LE, Cadarette SM. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2014 Apr;25(4):1225-35. doi: 10.1007/s00198-013-2576-2. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24287510.
 187. Kim KJ, Min YK, Koh JM, Chung YS, Kim KM, Byun DW, Kim IJ, Kim M, Kim SS, Min KW, Han KO, Park HM, Shin CS, Choi SH, Park JS, Chung DJ, Mok JO, Baek HS, Moon SH, Kim YS, Lim SK; VALUE study group. Efficacy and safety of weekly alendronate plus vitamin D₃ 5600 IU versus weekly alendronate alone in Korean osteoporotic women: 16-week randomized trial. *Yonsei Med J.* 2014 May;55(3):715-24. doi: 10.3349/ymj.2014.55.3.715. Epub 2014 Apr 1. Erratum in: *Yonsei Med J.* 2014 Jul 1;55(4):1163. PMID: 24719139; PMCID: PMC3990072.

188. Shiraki M, Nakamura T, Fukunaga M, Sone T, Usami A, Inoue T. A multicenter randomized double-masked comparative study of different preparations of alendronate in osteoporosis - monthly (four weeks) intravenous versus once weekly oral administrations. *Curr Med Res Opin.* 2012 Aug;28(8):1357-67. doi: 10.1185/03007995.2012.709838. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22769235.
189. Walker MD, Cusano NE, Sliney J Jr, Romano M, Zhang C, McMahon DJ, Bilezikian JP. Combination therapy with risedronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine.* 2013 Aug;44(1):237-46. doi: 10.1007/s12020-012-9819-4. Epub 2012 Oct 26. PMID: 23099796.
190. Mendonça LT, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Castro CH. Bone Mass Outcomes in Patients With Osteoporosis Treated With Risedronate After Alendronate Failure: a 12-Month Follow-Up Study. *J Clin Densitom.* 2017 Jan-Mar;20(1):44-49. doi: 10.1016/j.jocd.2016.08.004. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27616291.
191. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, Nishizawa Y. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. *BMC Nephrol.* 2017 Feb 15;18(1):66. doi: 10.1186/s12882-017-0478-9. PMID: 28201994; PMCID: PMC5311729.
192. Gu JM, Wang L, Lin H, Chen DC, Tang H, Jin XL, Xia WB, Hu YQ, Fu WZ, He JW, Zhang H, Wang C, Yue H, Hu WW, Liu YJ, Zhang ZL. The efficacy and safety of weekly 35-mg risedronate dosing regimen for Chinese postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia: 1-year data. *Acta Pharmacol Sin.* 2015 Jul;36(7):841-6. doi: 10.1038/aps.2015.30. Epub 2015 Jun 8. PMID: 26051110; PMCID: PMC4648111.
193. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, Lakatos P, Black DM. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9):4380–4387. doi:10.1210/jc.2010-059.
194. Ouyang Y, Chen S, Wan T, Zheng G, Sun G. The effects of teriparatide and bisphosphonates on new fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 19;100(7):e24839. doi: 10.1097/MD.00000000000024839. PMID: 33607854; PMCID: PMC7899820.
195. Bone HG, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, Fitzpatrick LA, Mitlak B, Papapoulos S, Rizzoli R, Dore RK, Bilezikian JP, Saag KG. ACTIVEExtend: 24 Months of Alendronate After 18 Months of Abaloparatide or Placebo for Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):2949-2957. doi: 10.1210/jc.2018-00163. PMID: 29800372; PMCID: PMC6097601.
196. US Food and Drug Administration (FDA). Information for healthcare professionals: Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel,

- Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). <https://wayback.archive-it.org/7993/20170722190245/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124165.htm>.
197. Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc.* 2009 Jul;84(7):632-7; quiz 638. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60752-0. PMID: 19567717; PMCID: PMC2704135.
 198. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, Jefferies C, Hofman PL, Jensen DE, Woodhead H, Brown J, Wheeler BJ, Brookes D, Lafferty A, Munns CF; APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2018 Mar;54(3):223-233. doi: 10.1111/jpc.13768. PMID: 29504223.
 199. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Sep;45(9):1493-1502. doi: 10.1016/j.jcms.2017.05.028. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28687467.
 200. 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 trials. *Korean J Intern Med.* 2011 Sep;26(3):340-7. doi: 10.3904/kjim.2011.26.3.340. Epub 2011 Sep 13. PMID: 22016595; PMCID: PMC3192207.
 201. Lee SH, Chang SS, Lee M, Chan RC, Lee CC. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2014 Mar;25(3):1131-9. doi: 10.1007/s00198-013-2575-3. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24343364.
 202. Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporos Int.* 2018 Oct;29(10):2315-2321. doi: 10.1007/s00198-018-4621-7. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29967931.
 203. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405. PMID: 25414052.

204. Koh JH, Myong JP, Yoo J, Lim YW, Lee J, Kwok SK, Park SH, Ju JH. Predisposing factors associated with atypical femur fracture among postmenopausal Korean women receiving bisphosphonate therapy: 8 years' experience in a single center. *Osteoporos Int.* 2017 Nov;28(11):3251-3259. doi: 10.1007/s00198-017-4169-y. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28748389.
205. Lu L, Lu L, Zhang J, Li J. Potential risks of rare serious adverse effects related to long-term use of bisphosphonates: An overview of systematic reviews. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Feb;45(1):45-51. doi: 10.1111/jcpt.13056. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31608489.
206. Lai KH, Chiang CY, Yang RS, Yang KC, Wu CC. Conservative treatment of recurrent symptoms of an incomplete, atypical femoral fracture associated with glucocorticoid, bisphosphonate, and denosumab therapy in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Clin Belg.* 2019 Oct;74(5):370-374. doi: 10.1080/17843286.2018.1534576. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30336748.
207. Sato H, Kondo N, Wakamatsu A, Kobayashi D, Nakatsue T, Wada Y, Kuroda T, Suzuki Y, Nakano M, Endo N, Narita I. High bisphosphonate treatment rates and the prevalence of atypical femoral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: a single-center retrospective study performed in Japan. *Rheumatol Int.* 2019 Oct;39(10):1803-1810. doi: 10.1007/s00296-019-04407-4. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31385078.
208. Fink HA, MacDonald R, Forte ML, Rosebush CE, Ensrud KE, Schousboe JT, Nelson VA, Ullman K, Butler M, Olson CM, Taylor BC, Brasure M, Wilt TJ. Long-Term Drug Therapy and Drug Discontinuations and Holidays for Osteoporosis Fracture Prevention: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2019 Jul 2;171(1):37-50. doi: 10.7326/M19-0533. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31009947.
209. Miller PD, Recker RR, Harris S, Silverman S, Felsenberg D, Reginster J, Day BM, Barr C, Masanauskaitė D. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporos Int.* 2014 Jan;25(1):349-57. doi: 10.1007/s00198-013-2518-z. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24136103.

ISBN 978-979-3730-44-8



9

789793

730448