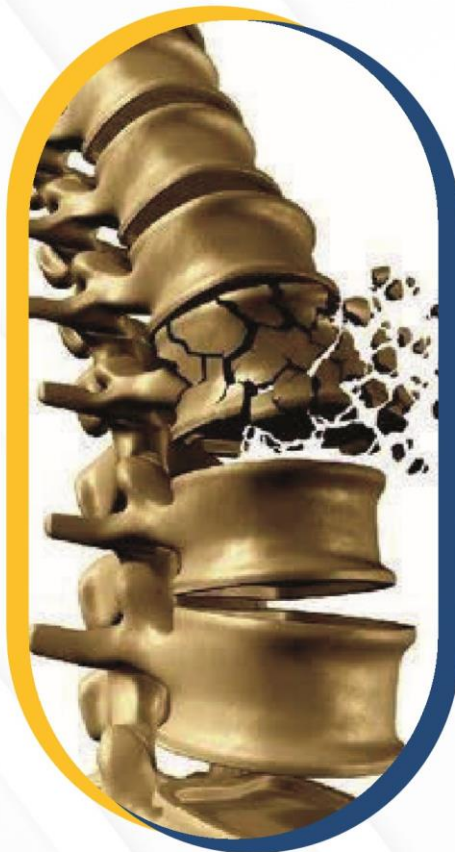




PEROSI

Perhimpunan Osteoporosis Indonesia

REKOMENDASI PERHIMPUNAN OSTEOPOROSIS INDONESIA UNTUK TATALAKSANA OSTEOPOROSIS PRIMER



**PERHIMPUNAN OSTEOPOROSIS INDONESIA
TAHUN 2024**

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Buku:

Rekomendasi Perhimpunan Osteoporosis Indonesia Untuk Tatalaksana Osteoporosis Primer

Buku ini telah disusun dan ditelaah serta disetujui untuk diterbitkan sebagai salah satu referensi di bidang tatalaksana osteoporosis primer.

Disahkan di : Jakarta
Tanggal : 15 April 2025

PB.PEROSI



Dr. dr. Tirza Z Tamin, Sp.KFR, M.S(K), FIPM(USG)

Ketua Umum



Dr. dr. Dewi Selvina Rosdiana, M.Kes

Sekretaris I

Tim Penyusun

Ketua : Bagus Putu Putra Suryana
Sekretaris : Lily Indriani Octovia
Sekretariat : Suprpto , Nurul Cholifah Lutfiana

Steering Committee

Ichramsyah A Rachman
Errol Hutagalung
Nicolaas C Budiparama
Harry Isbagio
Teguh Ranakusuma
Tirza Z Tamin
Agung Pranoto
Zairin Noor
Nyoman Kertia
RA Tuty Kuswardhani
Siti Annisa Nuhonni
Paulus Rahardjo
Suharti K Suherman
Fiastuti Witjaksono
I Ketut Suyasa

Kontributor :

Ade Tobing	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Agung Pranoto	(Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
Alva Samantha Djitmau	(Fakultas Kedokteran Universitas Cenderawasih)
Anna Ariane	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Awalia	(Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
Bagus Putu Putra Suryana	(Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya)
Bintang Soetjahjo	(Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret)
Boedi Prihatini Yenniastoeti	(Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya)
Dewi Selvina Rosdiana	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Errol Hutagalung	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Faisal Parlindungan	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Fiastuti Witjaksono	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)

Gunawan Tirtarahardja	(Jakarta Osteoporosis Center)
Harry Isbagio	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Hermina Novida	(Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
I Ketut Suyasa	(Fakultas Kedokteran Universitas Udayana)
I.A.Ratih Wulansari Manuaba	(Universitas Bali Internasional)
Ichramsyah A Rachman	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
K Heri Nugroho	(Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro)
Laksmi Sasiarini	(Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya)
Lily Indriani Octovia	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Mariam A.K Mauko	(Fakultas Kedokteran Universitas Cendana)
Mirza Zaka Pratama	(Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya)
Nicolaas C. Budiparama	(Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
Nyoman Kertia	(Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada)
Paulus Rahardjo	(Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
R. Muharam	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
RA Tuty Kuswardhani	(Fakultas Kedokteran Universitas Udayana)
Radiyah Umi Partan	(Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya)
Rakhma Yanti Hellmi	(Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro)
Retno Setianing	(RSO Soeharso Surakarta)
RM Suryo Anggoro KW	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Rudy Hidayat	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Siti Annisa Nuhonni	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Soebagijo Adi Soelistijo	(Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
Suharti K. Suherman	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Teguh AS Ranakusuma	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Tirza Z. Tamin	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Tresia Fransiska Tambunan	(Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia)
Zairin Noor	(Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat)

BAB I

PENDAHULUAN

Osteoporosis adalah penyakit yang ditandai dengan rendahnya massa tulang dan kerusakan mikroarsitektur jaringan tulang, akibatnya sedikit benturan atau jatuh dapat menyebabkan patah tulang (disebut sebagai fraktur kerapuhan).¹ Diperkirakan bahwa di seluruh dunia patah tulang akibat osteoporosis terjadi setiap tiga detik. Setelah usia 50 tahun, satu dari tiga perempuan dan satu dari lima laki-laki akan menderita patah tulang di sisa hidup mereka. Bagi perempuan, risiko patah tulang pinggul lebih tinggi dari gabungan risiko kanker payudara, ovarium, dan rahim. Bagi laki-laki, risiko patah tulang pinggul lebih tinggi daripada risiko kanker prostat.² Sekitar 50% orang yang mengalami satu kali patah tulang akibat osteoporosis akan mengalami patah tulang lain dengan risiko patah tulang baru meningkat secara eksponensial. Peningkatan risiko patah tulang secara eksponensial seiring bertambahnya usia tidak hanya terjadi akibat dari penurunan massa tulang, tetapi juga karena peningkatan angka risiko jatuh pada orang lanjut usia.³

Di seluruh dunia, diperkirakan 9 juta fraktur kerapuhan akibat osteoporosis terjadi setiap tahunnya. Laporan Asia Pacific Regional Osteoporosis menyebutkan pada tahun 2013 prevalensi osteoporosis pada perempuan berusia 50–80 tahun adalah sebanyak 23% dan usia 70–80 tahun sebesar 53%.³ Prevalensi osteoporosis laki-laki di Negara-negara Uni Eropa ditemukan sebesar 6,6% pada laki-laki berusia 50 tahun atau lebih dan meningkat mencapai 16,6% pada laki-laki berusia 80 tahun atau lebih.⁴ Indonesia memiliki sekitar 237 juta penduduk, akan memiliki 71 juta penduduk berusia lebih dari 60 tahun pada tahun 2050, sehingga jumlah penduduk yang mengalami osteoporosis pun akan meningkat.⁵

Pada tahun 2013, prevalensi osteoporosis di Indonesia pada perempuan usia 50–70 tahun dan usia >70 tahun berturut-turut 23% dan 53%.⁶ Satu studi populasi di Jakarta menunjukkan prevalensi osteoporosis pada perempuan pascamenopause mencapai 20,2% pada lumbal dan 4,9% pada panggul serta prevalensi osteopenia dan osteoporosis yang mencapai sekitar 50%.⁷ Data osteoporosis pada laki-laki di Indonesia belum ada, namun apabila melihat data prevalensi osteoporosis pada laki-laki di populasi cukup besar dan mengingat besarnya populasi Indonesia diperkirakan jumlah pasien osteoporosis laki-laki di Indonesia juga besar. Prevalensi

fraktur panggul didapatkan sebanyak 119 di antara 100.000 populasi.³ Data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2010 mencatat bahwa insiden patah tulang paha atas akibat osteoporosis sekitar 200 di antara 100.000 kasus perempuan dan laki-laki usia di atas 40 tahun.³

Patah tulang osteoporosis memberikan beban yang cukup besar pada individu yang menderitanya, pengasuh, dan anggota keluarga mereka. Secara umum, osteoporosis dapat menyebabkan nyeri punggung serta gangguan fungsional dan psikososial. Kondisi ini mengganggu aktivitas harian pasien dan menurunkan kualitas hidup mereka.⁸ Pada fraktur vertebra, dampak yang ditimbulkan dapat berupa nyeri punggung, gangguan mobilisasi, terjadinya deformitas, dan penurunan tinggi badan yang menimbulkan gangguan psikososial dan kemandirian dalam beraktivitas sehari-hari.⁹ Pada fraktur panggul, lebih dari 50% pasien akan membutuhkan alat bantu untuk ambulasi secara permanen dan sekitar 60% penderita akan membutuhkan bantuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari, seperti makan, berpakaian, atau ke toilet.¹⁰

Osteoporosis beserta fraktur yang ditimbulkannya menjadi beban sosial dan ekonomi bagi populasi dunia. Setiap tahun, dua miliar kasus fraktur yang berkaitan dengan osteoporosis, menyebabkan lebih dari 432.000 kasus rawat inap di rumah sakit.¹¹ Saat ini, fasilitas kesehatan membayar kurang lebih 80% dari fraktur akibat osteoporosis, dengan fraktur panggul terhitung menghabiskan 72% dari pengeluaran seluruh fraktur. Biaya perawatan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2025 seiring meningkatnya populasi lanjut usia.¹¹

Biaya terkait penanggulangan osteoporosis di Uni Eropa pada tahun 2010 diperkirakan mencapai 37 miliar euro dengan 70% lebih banyak biaya tersebut terkait dengan biaya pengobatan patah tulang akibat osteoporosis. Biaya pengobatan akibat osteoporosis di Amerika Serikat pada tahun 2005 diperkirakan mencapai 13,7 hingga 20,3 miliar dolar. Diproyeksikan juga bahwa pada tahun 2025, lebih dari 3 juta kasus patah tulang osteoporosis akan terjadi setiap tahunnya dengan perkiraan kerugian sebesar 25,3 miliar dolar.⁹

Pada saat ini, banyak studi-studi baru tentang pengobatan, pencegahan, dan tatalaksana osteoporosis yang bermunculan, sehingga diperlukan adanya revisi berkala dari rekomendasi PEROSI tentang pedoman tatalaksana Osteoporosis tahun 2010. Di Indonesia, sudah ada rekomendasi osteoporosis secara umum, yang rekomendasi ini merupakan rekomendasi revisi terutama untuk osteoporosis pada

osteoporosis primer. Pedoman ini dikembangkan oleh Perhimpunan Osteoporosis Indonesia (PEROSI) dengan tujuan untuk menurunkan risiko patah tulang terkait osteoporosis dan dengan demikian mempertahankan kualitas pasien yang menderita osteoporosis. Pedoman ini disusun menggunakan studi-studi terbaru, dengan mempertimbangkan perlunya evaluasi dan pengobatan wanita osteoporosis pascamenopause yang efektif dan efisien. Tujuannya pembuatan rekomendasi ini agar dapat menjadi pedoman untuk memberikan informasi berbasis bukti tentang diagnosis, pencegahan, pengobatan, dan evaluasi osteoporosis primer secara umum bagi tenaga kesehatan di Indonesia. Rekomendasi osteoporosis yang khusus seperti, osteoporosis pasca menopause, osteoporosis akibat glukokortikoid, osteoporosis pada laki-laki, atau osteoporosis pada anak akan dibicarakan pada pedoman yang lain.

BAB II

METODE

4.1 Tim Penyusun, Pengarah, dan Panelis

Tim penyusun rekomendasi dibentuk oleh Perhimpunan Osteoporosis Indonesia (PEROSI) terdiri atas 40 anggota dokter umum dan dokter spesialis dari berbagai bidang meliputi spesialis penyakit dalam (reumatologi, endokrinologi, geriatri), spesialis ortopedi, spesialis rehabilitasi medik, spesialis kedokteran olahraga, spesialis gizi klinik, spesialis obstetri ginekologi, spesialis radiologi, spesialis neurologi, spesialis farmakologi klinis. Osteoporosis dan tim literatur dibantu oleh satu orang sekretaris. Tim penyusun bertugas untuk menyusun pertanyaan kunci, seleksi dan telaah literatur, kemudian merumuskan pernyataan rekomendasi untuk deteksi dini, diagnosis, terapi dan pemantauan osteoporosis. Tim pengarah terdiri atas 14 anggota PEROSI yang bertugas memberikan saran terkait pernyataan rekomendasi yang dirumuskan oleh tim penyusun. Tim panelis terdiri atas dokter umum dan dokter spesialis berbagai bidang terkait Osteoporosis dan dari berbagai institusi di Indonesia. Tim panelis memberikan pendapatnya secara mandiri tentang tingkat dan kekuatan rekomendasi yang telah dirumuskan oleh tim penyusun.

4.2 Pertanyaan Kunci

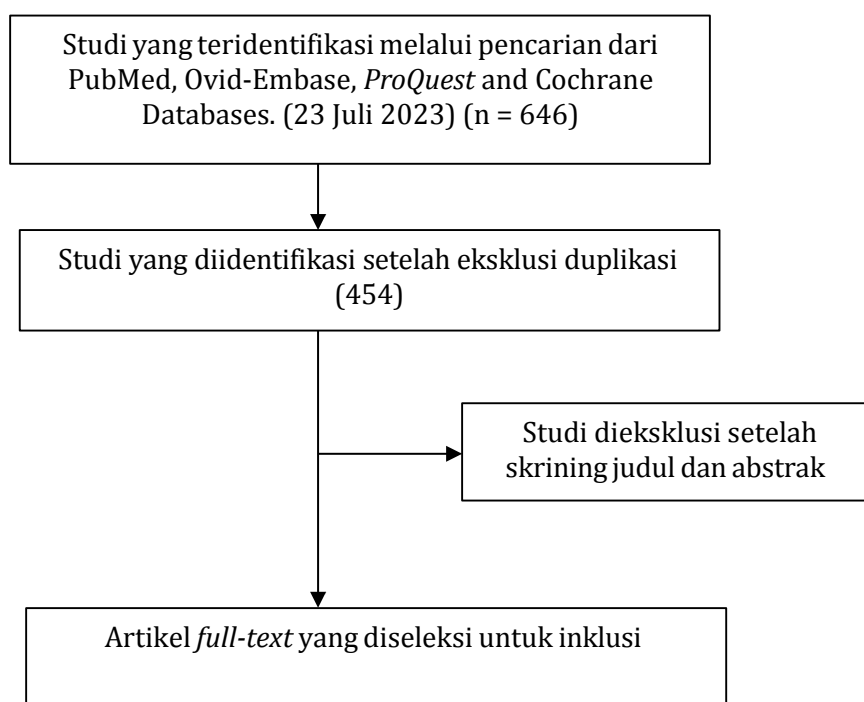
Tim penyusun telah menetapkan pertanyaan kunci untuk penyusunan rekomendasi Osteoporosis di Indonesia

1. Siapa saja yang berisiko mengalami osteoporosis?
2. Bagaimana menegakkan diagnosis osteoporosis?
3. Bagaimana peran asesmen klinis, radiografi, dan penanda tulang dalam penegakan diagnosis osteoporosis?
4. bagaimana peran *Bone Mineral Density* (BMD) dalam penegakan osteoporosis?
5. Bagaimana menilai risiko fraktur?
6. Bagaimana peran edukasi dalam pencegahan osteoporosis?
7. Bagaimana peran latihan fisik dalam pencegahan osteoporosis?
8. Bagaimana peran diet seimbang dalam pencegahan osteoporosis?
9. Bagaimana peran suplementasi kalsium dan vitamin D dalam pencegahan osteoporosis?
10. Bagaimana peran paparan matahari dalam pencegahan osteoporosis?
11. Bagaimana peran fitoestrogen dalam pencegahan osteoporosis?

12. Bagaimana peran komposisi tubuh dan indeks massa tubuh dalam pencegahan osteoporosis?
13. Bagaimana peran berhenti merokok dan pembatasan alkohol dalam pencegahan osteoporosis?
14. Bagaimana peran edukasi pada tatalaksana osteoporosis?
15. Bagaimana peran nutrisi pada tatalaksana osteoporosis?
16. Bagaimana peran latihan fisik pada tatalaksana osteoporosis?
17. Bagaimana peran suplementasi kalsium dan vitamin D pada tatalaksana osteoporosis?
18. Kapan terapi farmakologi bisa mulai diberikan pada pasien osteoporosis?
19. Pemeriksaan awal apa yang perlu dilakukan sebelum memberikan terapi farmakologi?
20. Bagaimana peran *Hormone Replacement Therapy* (HRT) pada tatalaksana osteoporosis?
21. Bagaimana peran Bifosfonat pada tatalaksana osteoporosis?
22. Bagaimana peran *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM) pada tatalaksana osteoporosis?
23. Bagaimana peran Denosumab pada tatalaksana osteoporosis?
24. Bagaimana peran *Parathyroid Hormone* (PTH) pada tatalaksana osteoporosis?
25. Bagaimana peran Fitoestrogen pada tatalaksana osteoporosis?
26. Bagaimana peran Kalsitonin pada tatalaksana osteoporosis?
27. Bagaimana peran Strontium Ranelate pada tatalaksana osteoporosis?
28. Bagaimana peran Penghambat Sklerostin pada tatalaksana osteoporosis?
29. Bagaimana peran Penghambat Katepsin-K pada tatalaksana osteoporosis?
30. Bagaimana peran sel punca pada tatalaksana osteoporosis?
31. Bagaimana peran asesmen klinis dalam pemantauan terapi farmakologi osteoporosis?
32. Bagaimana peran asesmen risiko fraktur dalam pemantauan terapi farmakologi osteoporosis?
33. Bagaimana peran uji laboratorium dan penanda tulang dalam pemantauan terapi farmakologi osteoporosis?
34. Bagaimana peran tes BMD dalam pemantauan terapi farmakologi osteoporosis?
35. Bagaimana menentukan efektivitas terapi farmakologi osteoporosis?
36. Bagaimana menentukan kriteria gagal terapi?
37. Kapan terapi bifosfonat dihentikan ?

Penyusunan Rekomendasi

Pencarian literatur dilakukan secara online dengan menggunakan *Pubmed*, *Science Direct*, *ProQuest* 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 5–10 tahun terakhir. Dari hasil pencarian literatur awal, ditemukan 646 artikel yang relevan. Setelah dilakukan telaah artikel secara menyeluruh, tim penyusun mempersempit daftar artikel menjadi 454 artikel untuk dimasukkan dalam penyusunan pedoman (Gambar 1).



Gambar 1. Diagram Pencarian Literatur Sistematis dan Proses Seleksi Studi untuk Pembuatan Buku Pedoman Osteoporosis Primer

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 X. LOE merupakan sistem hierarki klasifikasi bukti berdasarkan kualitas metodologi desain, validitas, dan penerapannya pada perawatan pasien. Sementara, 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.

Tabel 1. Definisi *Level of Evidence* (LOE) dan *Grade of Recommendation* (GOR)

<i>Level of evidence</i> (LOE)		<i>Grade of Recommendation</i> (GoR)	
I	Meta-analisis kualitas tinggi atau ulasan sistematis terhadap RCT atau RCT individu dengan bias risiko rendah	A	Rekomendasi kuat: merujuk pada studi derajat I
II	Ulasan sistematis 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 seri kasus)	C	Rekomendasi lemah: merujuk pada studi derajat III atau ekstrapolasi studi derajat II
IV	Opini Ahli ATAU Rekomendasi tidak terkait dengan bukti	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 osteoporosis untuk mendapatkan saran perbaikan. Langkah terakhir adalah menentukan *level of agreement* (LOA) dari setiap rekomendasi oleh tim panelis yang telah ditunjuk oleh PEROSI. Anggota tim panelis diminta untuk memberikan nilai pada setiap rekomendasi dengan skala 0– 100 dengan 0 yang berarti tidak ada kesepakatan sama sekali dan 100 merupakan kesepakatan penuh, disertai komentar jika memberikan nilai di bawah 70. Setiap rekomendasi dengan nilai di bawah 70 akan didiskusikan kembali oleh tim penyusun untuk merevisi rekomendasi yang akan dimintakan kembali penilaian LOA dari tim panelis.

BAB III

HASIL DAN DISKUSI

3.1 PENAPISAN DAN PENILAIAN OSTEOPOROSIS

Tabel 2. Rekomendasi untuk penapisan dan penilaian osteoporosis

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1.	Individu yang memiliki faktor risiko sebagai berikut: perempuan pascamenopause, perempuan berusia di atas 60 tahun, atau laki-laki berusia di atas 70 tahun dianjurkan untuk dilakukan skrining terhadap osteoporosis.	II	A	92
2.	Pemeriksaan klinis (anamnesis, pemeriksaan fisik), pemeriksaan radiografi (<i>X-Ray</i>), petanda kimiawi tulang, sebaiknya dilakukan pada pasien dengan kecurigaan osteoporosis.	II	B	87
3.	Diagnosis osteoporosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kepadatan massa tulang atau <i>bone mass density</i> (BMD), perhitungan risiko fraktur, ATAU terdapat fraktur osteoporosis.	I	A	98
4.	Pemeriksaan BMD dilakukan untuk diagnosis osteoporosis dan pemantauan respon terapi.	I-II	A	95
5.	Risiko fraktur harus dinilai pada setiap pasien dengan osteoporosis dengan menggunakan skor FRAX untuk populasi Indonesia.	I	A	96

1. Individu yang memiliki faktor risiko sebagai berikut: perempuan pascamenopause, perempuan berusia di atas 60 tahun, atau laki-laki berusia di atas 70 tahun dianjurkan untuk dilakukan skrining terhadap osteoporosis.

Studi meta-analisis prevalensi osteoporosis menunjukkan bahwa prevalensi osteoporosis meningkat seiring dengan peningkatan usia. Diagnosis osteoporosis pada studi tersebut banyak ditegakkan pada populasi usia 50 tahun hingga usia 70 tahun.¹² Usia merupakan faktor risiko mayor terjadinya fraktur dan faktor risiko independen terhadap kepadatan massa tulang atau bone mass density (BMD). Review oleh Kanis et al menunjukkan bahwa probabilitas seseorang mengalami fraktur dalam 10 tahun meningkat 8 kali lipat pada perempuan dan meningkat 5 kali lipat pada laki-laki yang berusia 45 – 85 tahun.² Studi analisis faktor risiko yang berhubungan dengan fraktur

osteoporosis menunjukkan bahwa terdapat peningkatan risiko fraktur panggul sebesar 3.7 dan penurunan BMD leher femur sejak pada 50 tahun.¹³ Oleh karena itu perempuan pascamenopause dan perempuan atau laki-laki berusia di atas 50 tahun dianjurkan untuk dilakukan skrining terhadap osteoporosis.

2. Pemeriksaan klinis (anamnesis, pemeriksaan fisik), pemeriksaan radiografi (X-Ray), petanda kimiawi tulang, sebaiknya dilakukan pada pasien dengan kecurigaan osteoporosis.

Asesmen awal osteoporosis bisa dilakukan dengan anamnesis faktor risiko klinis tambahan yang dapat memberikan informasi mengenai risiko fraktur selain dari usia dan BMD. adanya nyeri pinggang bawah, adanya riwayat fraktur dengan trauma ringan sebelumnya.¹⁴ menopause lebih awal pada perempuan (Long et al., 2023), penilaian risiko jatuh, penilaian risiko fraktur (malnutrisi, penurunan berat badan atau berat badan rendah ataupun obesitas^{15,16}, hipogonadisme, hiperparatiroid sekunder, penyakit tiroid, riwayat keluarga patah tulang panggul^{17,18}, riwayat penggunaan alkohol^{19,20} atau riwayat merokok^{21,22} dan penyakit komorbid lain (seperti *inflammatory bowel disease*, kelainan sistem endokrin, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus²³⁻²⁵. Pada pemeriksaan fisik dapat dilakukan pengukuran berat badan dan tinggi badan (tanpa menggunakan sepatu), indeks massa tubuh (IMT), gaya berjalan, 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), dan evaluasi deformitas tulang.

Pemeriksaan radiografi foto polos lateral vertebra torakolumbal atau *vertebral fracture assessment* (VFA) dianjurkan untuk menilai fraktur vertebra pada perempuan pascamenopause dengan riwayat penurunan tinggi badan sebanyak 4 cm atau lebih, kifosis, nilai BMD *T-score* <-2,5, dan pada pasien dengan riwayat fraktur nonvertebra pada usia ≥ 50 tahun atau dengan riwayat nyeri punggung akut disertai adanya faktor risiko osteoporosis.^{26,27} Sedangkan pemeriksaan foto polos radiologi pada lokasi lain dilakukan sesuai indikasi. Di Indonesia, alat pemeriksaan BMD masih terbatas, sehingga pada kondisi rumah sakit yang tidak mempunyai alat pemeriksaan BMD, deteksi dini fraktur pada pasien osteoporosis dapat dilakukan dengan melakukan

pemeriksaan foto polos radiografi.

Pemeriksaan petanda kimiawi tulang tidak rutin digunakan sebagai pemeriksaan baku emas untuk penegakan diagnosis osteoporosis akibat besarnya variabilitas hasil pemeriksaan. Meskipun demikian, beberapa uji klinis menunjukkan bahwa peningkatan petanda kimiawi tulang dapat membantu identifikasi pasien berisiko tinggi fraktur pada masa mendatang. Selain itu, petanda kimiawi tulang dapat digunakan sebagai dasar pemantauan efektivitas serta respons pasien ketika mendapatkan terapi anti osteoporosis apabila belum didapatkan perubahan BMD.^{28,29} Petanda yang paling banyak digunakan adalah serum C-Telopeptide (CTX) sebagai petanda resorpsi tulang dan serum Procollagen type I N-terminal propeptide (P1NP) sebagai penanda pembentukan tulang. Peningkatan kadar CTX serum mungkin mengindikasikan hilangnya massa tulang secara cepat dan memiliki korelasi sedang sebagai faktor risiko osteoporosis dan patah tulang, berapa pun skor BMD nya. Kadar CTX dapat berubah dengan cepat sebagai respons terhadap pengobatan; oleh karena itu, penanda ini mungkin berguna dalam situasi tertentu, seperti penilaian adhesi tulang, absorpsi tulang, atau kegagalan respons terhadap pengobatan obat.

3. Diagnosis osteoporosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kepadatan massa tulang atau *bone mass density* (BMD), perhitungan risiko fraktur, ATAU terdapat fraktur osteoporosis.

Diagnosis osteoporosis ditegakkan jika skor-T BMD $\leq -2,5$ pada tulang belakang lumbal (anterior-posterior), leher femoralis, total pinggul, atau 1/3 tulang radius. Penegakan diagnosis osteoporosis juga dilakukan apabila didapatkan fraktur kerapuhan meskipun skor-T BMD normal. Diagnosis osteoporosis juga dapat ditegakkan pada pasien dengan skor T antara $-1,0$ dan $-2,5$ dan didapatkan peningkatan risiko patah tulang menggunakan skor *fracture risk assessment tool* (FRAX®).

4. Pemeriksaan BMD dilakukan untuk diagnosis osteoporosis dan pemantauan respon terapi.

Pemeriksaan BMD dengan DXA adalah pemeriksaan baku emas saat ini untuk menegakkan diagnosis osteoporosis. International Society for Clinical Densitometry tahun 2019 merekomendasikan pemeriksaan BMD dilakukan dengan indikasi sebagai berikut³⁰:

- a) perempuan berusia ≥ 65 tahun
- b) perempuan pascamenopause sebelum berusia ≥ 65 tahun dengan faktor risiko:
 - berat badan rendah
 - riwayat fraktur sebelumnya
 - penggunaan obat yang berrisiko tinggi menyebabkan osteoporosis
 - mempunyai penyakit atau kondisi yang berkaitan dengan penurunan massa tulang
- c) perempuan pada masa transisi menopause dengan faktor risiko klinis seperti berat badan rendah, riwayat fraktur sebelumnya, penggunaan obat-obatan yang berrisiko tinggi menyebabkan osteoporosis
- d) laki-laki berusia ≥ 70 tahun
- e) laki-laki berusia ≥ 70 tahun dengan faktor risiko:
 - berat badan rendah
 - riwayat fraktur sebelumnya
 - penggunaan obat yang berrisiko tinggi menyebabkan osteoporosis
 - mempunyai penyakit atau kondisi yang berkaitan dengan penurunan massa tulang
- f) orang dewasa dengan fraktur fragilitas
- g) orang dewasa dengan penyakit atau kondisi yang berkaitan dengan penurunan massa tulang
- h) orang dewasa yang menerima terapi yang berrisiko menurunkan massa tulang
- i) semua orang yang dipertimbangkan menerima terapi antiosteoporosis
- j) semua orang yang sedang diterapi anti osteoporosis, untuk monitoring efek terapi

Pengukuran BMD setidaknya dilakukan pada dua lokasi, yaitu tulang

belakang lumbal dan tulang paha proksimal untuk memprediksi risiko fraktur di masa mendatang.³¹ Standar rujukan internasional dari *World Health Organisation* (WHO) untuk diagnosis osteoporosis adalah T-score $\leq -2,5$ atau kurang pada leher femoralis (FN) karena nilai prediktifnya yang lebih tinggi terhadap fraktur.

Osteoporosis dapat didiagnosis pada perempuan pascamenopause dan laki-laki berusia 50 tahun ke atas jika skor T tulang belakang lumbal, total pinggul atau leher femoralis $\leq -2,5$. Diagnosis osteoporosis juga dapat ditegakkan berdasarkan skor-T lengan bawah bagian distal (1/3 radius) jika tulang belakang maupun pinggul tidak dapat diukur atau diinterpretasikan dengan tepat, atau jika pasien melebihi batas berat badan untuk tabel DXA³⁰.

Pengukuran BMD pada penilaian awal osteoporosis mempunyai tujuan untuk: (1) menentukan *baseline* awal BMD pasien karena risiko patah tulang bersifat multifaktorial dan mungkin meningkat secara signifikan pada individu di luar rentang osteoporosis ($T\text{-score} \leq -2,5$); (2) menentukan tingkat penurunan BMD yang tepat. Hal ini penting untuk menilai risiko patah tulang individu dan sejauh mana tindakan terapeutik yang direkomendasikan.³² Jika radiografi menunjukkan satu atau lebih patah tulang belakang yang merupakan ciri khas osteoporosis, maka pengukuran BMD tidak dianjurkan sebelum memulai terapi medis. Dalam kasus seperti ini, skor-T BMD dapat diasumsikan rendah dan inisiasi terapi lebih bermanfaat untuk diberikan.

5. Risiko fraktur harus dinilai pada setiap pasien dengan Osteoporosis dengan menggunakan skor FRAX untuk populasi Indonesia.

Penilaian risiko fraktur untuk penilaian awal pasien osteoporosis juga direkomendasikan oleh berbagai studi menggunakan bermacam-macam cara, salah satunya yang paling sering digunakan adalah dengan 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. (Kanis et al., 2007) FRAX mempunyai potensi implikasi klinis yang penting untuk menghitung risiko patah tulang dan memilah pasien yang direkomendasikan akan mendapatkan pengobatan.³³

Faktor risiko yang termasuk dalam FRAX adalah usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, riwayat fraktur, riwayat orang tua patah tulang pinggul, riwayat merokok, asupan alkohol, penggunaan glukokortikoid, arthritis rheumatoid, 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 perempuan *pre-menopause*, pria berusia <40 tahun dan pada subjek yang sebelumnya diobati dengan obat anti-osteoporosis. Hasil luaran dari penghitungan skor FRAX adalah berupa persentase kemungkinan terjadinya fraktur osteoporosis mayor dan risiko fraktur panggul 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.

Penentuan stratifikasi risiko pada pasien osteoporosis adalah proses evaluasi risiko fraktur pasien berdasarkan gabungan faktor klinis, pengukuran densitas tulang (BMD), dan FRAX. Adapun pembagian klasifikasi risikonya adalah sebagai berikut:

Tabel 3. Klasifikasi Risiko Fraktur pada Osteoporosis

Klasifikasi Risiko Fraktur	Keterangan
Risiko Rendah	- Pasien tanpa riwayat fraktur fragilitas - T-score ≥ 1.0 (BMD normal) - Risiko fraktur 10 tahun rendah (biasanya FRAX <10% untuk fraktur mayor atau <1% untuk fraktur pinggul)
Risiko Sedang	- Pasien dengan osteopenia (T-score antara -1.0 dan -2.5) tanpa fraktur sebelumnya - Risiko fraktur 10 tahun sedang (biasanya FRAX antara 10–20% untuk fraktur mayor atau 1–3% untuk fraktur pinggul)
Risiko Tinggi	- Pasien dengan osteoporosis berdasarkan BMD (T-score ≤ -2.5) atau riwayat fraktur fragilitas. - Risiko fraktur 10 tahun tinggi (FRAX $\geq 20\%$ untuk fraktur mayor atau $\geq 3\%$ untuk fraktur pinggul). - Termasuk pasien dengan faktor risiko tambahan seperti riwayat penggunaan glukokortikoid jangka panjang

Risiko Sangat Tinggi	• Fraktur dalam 12 bulan terakhir. • Fraktur multipel atau fraktur selama terapi osteoporosis. • T-score sangat rendah (≤ -3.0). • Risiko FRAX >30% untuk fraktur mayor atau >4.5% untuk fraktur pinggul. • Pasien dengan risiko jatuh tinggi atau penyakit penyerta seperti artritis reumatoid
----------------------	---

3.2 PENCEGAHAN OSTEOPOROSIS

Tabel 4. Rekomendasi untuk pencegahan osteoporosis

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
6.	Latihan fisik secara teratur dengan intensitas dan beban yang sesuai kondisi pasien dianjurkan untuk mencegah osteoporosis	II	B	94
7.	Diet yang mengandung kalsium dan vitamin D yang cukup dianjurkan untuk mencegah osteoporosis	III	B	95
8.	Suplementasi kalsium dan vitamin D dianjurkan untuk pencegahan osteoporosis pada individu yang asupan kalsium dan vitamin D dari diet tidak adekuat.	I	A	93
9.	Fitoestrogen dapat digunakan untuk mencegah penurunan BMD dalam pencegahan osteoporosis.	II	B	87
10.	Edukasi meliputi faktor risiko, risiko patah tulang, tindakan pencegahan dan diagnosis perlu disampaikan kepada individu untuk pencegahan osteoporosis	III	B	94

6. Latihan fisik secara teratur dengan intensitas dan beban yang sesuai kondisi pasien dianjurkan untuk mencegah osteoporosis

Individu di atas usia 50 tahun dianjurkan untuk melakukan latihan fisik meliputi latihan beban dan ketahanan secara teratur dengan durasi sebanyak 30 menit sebanyak 2–3 kali per minggu. Intensitas sedang–tinggi, progresif, dan bervariasi untuk memengaruhi kepadatan massa tulang atau *bone mass density* (BMD) serta mengurangi risiko jatuh dan patah tulang. Latihan beban dan ketahanan bertujuan untuk meningkatkan kekuatan tulang dan menurunkan risiko jatuh. Studi menunjukkan aktivitas *high-impact* (melompat, menggunakan tali lompat) dan latihan kekuatan paling efektif untuk meningkatkan BMD. Namun, latihan berimpak tinggi, seperti melompat hanya bisa dianjurkan jika risiko patah tulang dianggap rendah dan tidak ada kontraindikasi lain (misalnya, masalah sendi, gangguan keseimbangan yang

parah). Olahraga aerobik dengan beban sedang- tinggi, seperti jogging, tenis, dan bola voli juga bermanfaat untuk mencegah penurunan BMD.^{34,35} Latihan untuk mencegah jatuh juga mencakup latihan keseimbangan intensitas sedang hingga tinggi (yaitu, latihan harus dilakukan sambil berdiri) dan dilakukan pada frekuensi dan durasi yang wajar yaitu selama satu jam, dua kali seminggu selama enam bulan. Contoh latihan keseimbangan intensitas sedang hingga tinggi antara lain berdiri dengan kaki berdekatan, berdiri dengan satu kaki, jalan tandem, senam melangkah, jalan kaki mundur, dan tai chi.

Sebuah studi meta-analisis menunjukkan bahwa kombinasi latihan ketahanan dan latihan dengan latihan berimpak tinggi menjadi pilihan terbaik untuk mempertahankan dan meningkatkan BMD pada perempuan premenopausal dan perempuan pascamenopause. Latihan fisik sepanjang hidup, disesuaikan dengan usia dan kondisi pasien merupakan cara efektif untuk menjaga kesehatan tulang untuk mencegah osteoporosis.³⁶ Pada studi metaanalisis cohort terbaru juga didapatkan bahwa latihan fisik ketahanan dan keseimbangan selama minimal 3 bulan menurunkan insiden fraktur osteoporosis major sebanyak 23%.³⁷

7. Diet yang mengandung kalsium dan vitamin D yang cukup dianjurkan untuk mencegah osteoporosis

Kalsium merupakan nutrisi penting untuk regulasi homeostasis jaringan tulang. Asupan kalsium yang cukup atau adekuat (800–1200 mg/hari) sangat penting untuk mencegah osteoporosis dan menjaga kesehatan tulang pada usia berapa pun. Asupan kalsium idealnya dicapai melalui makanan sumber tinggi kalsium, seperti susu, produk susu, ikan, kacang-kacangan, dan lain sebagainya. Namun, apabila asupan kalsium dari bahan makanan sumber tidak memadai, maka dapat ditambahkan suplementasi kalsium dengan dosis 500–1000 mg/hari dalam dosis terbagi. Studi metaanalisis mengenai efek konsumsi susu dan produk susu dalam upaya pencegahan osteoporosis menunjukkan bahwa pada perempuan dengan asupan susu yang rendah pada saat muda mempunyai BMD panggul 1,7–3% yang lebih rendah. Studi ini menunjukkan bahwa tingginya konsumsi susu dan produk susu tidak bermanfaat dalam mencegah fraktur panggul pada osteoporosis, namun dapat menurunkan risiko fraktur vertebra. Efek konsumsi susu dan produk susu terhadap

perubahan BMD masih heterogen dan belum dapat disimpulkan.³⁸ Uji klinis lainnya menunjukkan bahwa pada kelompok yang mengkonsumsi susu dan produk susu yang diperkaya nutrisi mempunyai BMD leher femur yang lebih tinggi dan petanda kimiawi tulang yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang mengkonsumsi susu dan produk susu yang tidak diperkaya nutrisi.^{39,40}

Selain itu, sebuah metaanalisis terhadap studi kasus kontrol menunjukkan bahwa konsumsi serat makanan yang lebih tinggi berkaitan dengan risiko osteoporosis yang lebih rendah. Perkiraan efek penurunan risiko osteoporosis pada analisis subkelompok DXA daerah femoralis (OR 0,57) dan tulang belakang lumbal (OR 0,55) dan daerah lumbal dan/atau femoralis (OR 1,04).⁴¹ Sebuah metaanalisis studi observasional juga menunjukkan bahwa terdapat bukti risiko patah tulang yang lebih rendah pada individu dengan pola makan sehat (OR 0,81) dan risiko patah tulang yang lebih besar pada individu dengan pola makan yang tidak sehat.⁴²

8. Suplementasi kalsium dan vitamin D dianjurkan untuk pencegahan osteoporosis pada individu yang asupan kalsium dan vitamin D dari diet tidak adekuat.

Suplemen kalsium dan vitamin D telah banyak digunakan dalam upaya mencegah dan mencegah osteoporosis dan fraktur osteoporosis pada perempuan pascamenopause dan pria lanjut usia. Namun, studi menunjukkan manfaat suplementasi kalsium dan vitamin D untuk pencegahan osteoporosis masih rendah. Studi meta analisis suplementasi vitamin D saja untuk pencegahan osteoporosis pada orang lanjut usia (lansia) tanpa defisiensi vitamin D tidak direkomendasikan.⁴³ Suplementasi vitamin D saja juga tidak dapat mencegah fraktur pada individu usia lanjut.⁴⁴ Meski demikian, apabila asupan makanan tidak memungkinkan, suplementasi kalsium dikombinasikan dengan vitamin D disarankan untuk pencegahan osteoporosis. Studi metaanalisis suplementasi kalsium dengan kombinasi vitamin D terbukti menurunkan risiko fraktur total sebesar 15% (SRRE, 0.85; 95 % [CI], 0.73–0.98) dan menurunkan risiko fraktur pinggul sebesar 30% (SRRE, 0.70; 95 % CI, 0.56–0.87).^{44,45}

9. Fitoestrogen dapat digunakan untuk mencegah penurunan BMD dalam pencegahan osteoporosis.

Uji klinis menunjukkan suplementasi equol selama satu tahun terbukti menurunkan risiko resorpsi tulang melalui pemeriksaan NTx dan P1NP (-15.15% [-23.71 to 1.56]) dan menurunkan risiko fraktur sebesar 26,68% (-76.43 to - 5.99).⁴⁶ Uji klinis dengan isoflavon juga menunjukkan peningkatan retensi kalsium antara 3,4–7,6% dan menurunkan resorpsi tulang pada perempuan pascamenopause.^{47,48} Uji klinis menggunakan suplementasi resveratrol 75 mg sebanyak dua kali sehari juga terbukti memperlambat penurunan BMD tulang belakang lumbar (+0.016 0.003 g/cm²) dan leher femur (+0.005 0.002 g/cm²), diikuti penurunan 7.24% CTx dan penurunan kemungkinan 10 tahun risiko fraktur panggul.⁴⁹ Dua studi metaanalisis uji klinis isoflavon pada perempuan pascamenopause juga menunjukkan bahwa suplementasi fitoestrogen bisa mencegah penurunan BMD dan menjaga kesehatan struktur tulang selama menopause.^{50,51}

10. Edukasi meliputi faktor risiko, risiko patah tulang, tindakan pencegahan dan diagnosis perlu disampaikan kepada individu untuk pencegahan osteoporosis

Studi uji klinis menunjukkan intervensi dengan edukasi dan konseling pada perempuan yang berisiko osteoporosis berpotensi meningkatkan pengetahuan, *health belief scale* tentang osteoporosis, asupan kalsium harian, dan durasi aktivitas fisik mingguan.^{52,53} Uji klinis selama dua tahun pada perempuan premenopause usia 25–44 tahun yang diberikan intervensi edukasi tentang pencegahan osteoporosis menunjukkan bahwa setelah 10 tahun menerima intervensi, kelompok eksperimental cenderung mengkonsumsi kalsium (RR=1.85) dan vitamin D (RR=1.99) lebih sering, menghentikan kebiasaan merokok (RR=2.7), dan mengalami penurunan BMD leher femur yang lebih sedikit (β 1/40.023, 95% CI 1/40.005, 0,041 g/cm²) dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁵⁴ Uji klinis dengan pesan teks edukasi osteoporosis juga dapat meningkatkan kesadaran, persepsi kerentanan dan keparahan, dan perubahan perilaku gizi terkait risiko osteoporosis.⁵⁵

3.3 TATALAKSANA NON FARMAKOLOGIK OSTEOPOROSIS

Tabel 5. Tatalaksana non farmakologik osteoporosis

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
11.	Edukasi meliputi pilihan terapi, cara minum obat, efektivitas terapi, efek samping obat, dan kepatuhan terapi, perlu disampaikan kepada pasien yang mendapatkan terapi osteoporosis	II	A	96
12.	Diet yang mengandung kalsium dan vitamin D yang cukup dianjurkan dalam pengobatan osteoporosis.	III	B	92
13.	Latihan fisik secara teratur dengan intensitas dan beban yang sesuai kondisi pasien dianjurkan dalam pengobatan osteoporosis	II	B	94
14.	Suplementasi kalsium dan vitamin D harus diberikan selama pengobatan osteoporosis.	I	A	98

11. Edukasi meliputi pilihan terapi, cara minum obat, efektivitas terapi, efek samping obat, dan kepatuhan terapi, perlu disampaikan kepada pasien yang mendapatkan terapi osteoporosis

Rekomendasi pedoman menekankan pentingnya edukasi berkelanjutan bagi pasien yang telah didiagnosis osteoporosis, termasuk informasi terkait pilihan terapi, cara minum obat, efektivitas terapi, efek samping obat, dan kepatuhan terapi. Hasil studi sebelumnya menunjukkan bahwa pemahaman risiko fraktur dapat mempengaruhi kepatuhan minum obat pada pasien osteoporosis di Italia. Oleh karena itu, pemberian informasi yang komprehensif dan berkelanjutan perlu dilakukan, khususnya setelah pasien didiagnosis osteoporosis dianjurkan untuk meningkatkan meningkatkan kepatuhan dalam mengonsumsi obat dan mencegah terjadinya fraktur di masa mendatang. Hal ini terbukti dalam Studi ADEOST yang menunjukkan bahwa edukasi tentang risiko fraktur dapat meningkatkan kesadaran pasien mengenai pentingnya pencegahan fraktur di masa mendatang dan meningkatkan kepatuhan pasien osteoporosis di Italia dalam berobat.⁵⁶

Rekomendasi ini diperkuat oleh temuan metaanalisis yang mencakup 55 RCT mewakili 165.703 pasien menunjukkan bahwa intervensi edukatif yang kompleks mengenai tatalaksana osteoporosis mencakup penilaian risiko dan pengobatan, umpan balik, dan *follow-up*, secara signifikan meningkatkan inisiasi pengobatan osteoporosis dan meningkatkan inisiasi pemeriksaan

osteoporosis.⁵⁷ Dua studi RCT juga menunjukkan bahwa intervensi edukasi mengenai pentingnya suplementasi kalsium dan vitamin D, baik secara langsung maupun melalui media efektif, meningkatkan pemberian kalsium dan vitamin D pada pasien osteoporosis.⁵⁸ Oleh karena itu, disarankan agar penerapan intervensi kompleks dengan komponen-komponen tersebut dapat menjadi strategi yang efektif dalam tatalaksana osteoporosis.

12. Diet yang mengandung kalsium dan vitamin D yang cukup dianjurkan dalam pengobatan osteoporosis.

Pedoman untuk manajemen osteoporosis menyarankan bahwa vitamin D tunggal tidak efektif dalam menurunkan risiko fraktur, namun ketika dikombinasikan dengan suplemen kalsium, dapat mengurangi risiko fraktur panggul, non-vertebra, dan vertebra. Dalam metaanalisis, efek protektif vitamin D terhadap risiko fraktur hanya terlihat pada dosis ≥ 800 IU (20 μ g)/hari. Dosis ini juga terbukti dapat menurunkan risiko jatuh. Oleh karena itu, untuk perempuan pascamenopause dan laki-laki berusia ≥ 50 tahun dengan risiko fraktur, disarankan memberikan suplemen vitamin D kolekalsiferol sebanyak 800 IU/hari. Jika asupan kalsium kurang dari 700 mg/hari, dan terutama pada pasien yang sedang menjalani terapi osteoporosis, dianjurkan pula untuk memberikan suplementasi kalsium bersamaan dengan suplemen kolekalsiferol 800 IU/hari, baik pada pasien yang berisiko maupun pada yang memiliki bukti insufisiensi vitamin D.⁵⁹

National Osteoporosis Foundation (NOF) telah menerbitkan pedoman untuk praktik manajemen diri guna menjaga kesehatan tulang yang baik dan mengurangi risiko fraktur osteoporosis. Pedoman tersebut merekomendasikan asupan kalsium minimum sebanyak 1000 mg/hari untuk perempuan dan laki-laki yang berusia 50 tahun ke atas (meningkat menjadi 1200 mg untuk laki-laki di atas 70 tahun), asupan vitamin D sebanyak 800–1000 IU, dan, tergantung pada usia dan kesehatan fisik, melakukan aktivitas fisik yang moderat atau intens (berat badan dan penguatan otot). Uji klinis telah menunjukkan manfaat peningkatan asupan kalsium, vitamin D, dan latihan fisik dalam mempertahankan atau meningkatkan kepadatan tulang, dengan penurunan risiko fraktur selanjutnya.⁶⁰

13. Latihan fisik secara teratur dengan intensitas dan beban yang sesuai kondisi pasien dianjurkan dalam pengobatan osteoporosis

Latihan fisik yang dianjurkan merupakan latihan dengan supervisi dan pendekatan bervariasi untuk memberikan intensitas dan beban yang sesuai dengan kondisi pasien osteoporosis agar dapat memberikan manfaat serta mengurangi efek samping yang tidak diinginkan dari latihan fisik yang diberikan. Olahraga yang berfokus pada latihan ketahanan dan keseimbangan setidaknya sekali seminggu selama 12 minggu, melibatkan (1) pemanasan selama 15 menit: 10 menit berjalan cepat diikuti dengan peregangan ringan, (2) latihan resistensi selama 30 menit: menggunakan pita karet dan botol air (0,6–1 L) untuk latihan anggota tubuh atas dan bawah, (3) latihan keseimbangan selama 10 menit: latihan yoga, berjalan beriringan, berdiri dengan satu kaki, naik dan turun tangga, berjalan di atas ujung kaki, dan berjalan dengan tumit, memberikan efek positif pada kekuatan otot dan kinerja fungsional pada lansia dengan risiko fraktur tinggi. Meskipun efektivitas latihan tersebut terhadap Kepadatan Mineral Tulang (BMD) dan pencegahan jatuh belum sepenuhnya terbukti, model ini masih mewakili strategi penting untuk meningkatkan kekuatan otot dan kinerja fungsional pada pasien osteoporosis.⁶¹

Latihan resistensi dan dampak tinggi dengan pengawasan tidak meningkatkan risiko fraktur vertebral pada perempuan pascamenopause dengan BMD rendah.⁶² *Whole Body Vibration* (WBV) juga direkomendasikan dua kali seminggu selama 24 minggu. Latihan ini meningkatkan kekuatan otot kaki serta BMD tulang belakang dan femur pada wanita pascamenopause dengan BMD rendah.⁶³

14. Suplementasi kalsium dan vitamin D harus diberikan selama pengobatan osteoporosis.

Suplementasi dengan eldecalcitol 0,75 µg setiap hari secara oral selama maksimal 36 bulan untuk pengobatan osteoporosis pada uji klinis di Jepang terbukti efektif menurunkan insiden fraktur vertebra dan non-vertebra, serta meningkatkan BMD tulang vertebra sebesar 3,49% dari *baseline* awal dan menurunkan penanda resorpsi tulang, *bone alkali phosphatase* (BAP) dan

Tartrate-Resistant Acid Phosphatase Isoform 5b (TRACP-5b) (-14.64% dan -29,51%). Akan tetapi, pemantauan yang cermat terhadap kalsium serum dan perkiraan laju filtrasi glomerulus, baik sebelum dan selama pengobatan, diperlukan untuk meminimalkan risiko hiperkalsemia dan gangguan ginjal sekaligus memaksimalkan efektivitas eldekalsitol.⁶⁴ Studi observasional pada 226 perempuan pascamenopause yang mengonsumsi kalsium dan vitamin D menurunkan skor FRAX dan meningkatkan skor T BMD tulang femur.⁶⁵

3.4 TATALAKSANA FARMAKOLOGIK OSTEOPOROSIS

Tabel 6. Rekomendasi tatalaksana farmakologik osteoporosis

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
15.	Terapi anti osteoporosis dapat dimulai pada pasien dengan nilai T-score $\leq$ -2.5 ATAU risiko fraktur tinggi ATAU sudah ada riwayat fraktur osteoporosis.	I	A	98
16.	Pemeriksaan kadar kalsium dan vitamin D, fungsi ginjal, fungsi hati, elektrokardiografi, penyakit saluran cerna, dan riwayat alergi perlu dilakukan sebelum memulai terapi anti osteoporosis.	III	B	90
17.	Bisfosfonat (oral atau injeksi) direkomendasikan sebagai obat anti osteoporosis lini pertama.	I	A	98
18.	Terapi sulih hormon atau <i>hormone replacement therapy</i> (HRT) dapat diberikan pada pasien osteoporosis dengan gejala post-menopausal yang dominan.	II	B	89
19.	Strontium Ranelate (SERM) direkomendasikan sebagai obat anti osteoporosis lini pertama pada pasien dengan kontraindikasi ATAU intoleran terhadap bisfosfonat	II	B	86
20.	Denosumab direkomendasikan sebagai terapi anti osteoporosis apabila gagal terapi lini pertama ATAU pada pasien dengan risiko fraktur sangat tinggi.	I	A	96
21.	Hormon paratiroid direkomendasikan sebagai terapi anti osteoporosis apabila gagal terapi lini pertama ATAU pada pasien dengan risiko fraktur sangat tinggi.	II	B	91

22	Sclerostin inhibitor atau Cathepsin K inhibitor direkomendasikan sebagai terapi anti osteoporosis apabila gagal terapi dengan anti osteoporosis sebelumnya.	II	B	90
----	---	----	---	----

15. Terapi anti-osteoporosis dapat dimulai pada pasien dengan nilai T-Score $\leq$ -2.5 ATAU risiko fraktur tinggi ATAU sudah ada riwayat fraktur osteoporosis.

Terapi farmakologi dengan obat-obatan anti-osteoporosis bisa diberikan dengan tujuan mencegah fraktur primer pada pasien perempuan post- menopause dan laki-laki usia 50 tahun atau lebih dengan skor-T BMD leher femur, total pinggul, tulang belakang lumbar $\leq$ -2.5 atau pada pasien perempuan post- menopause dan laki-laki usia 50 tahun atau lebih dengan skor-T BMD leher femur atau pinggul total -1.0 sampai dengan -2.5 dengan risiko sedang hingga tinggi terhadap fraktur. Terapi farmakologi anti-osteoporosis juga dapat diberikan pada pasien perempuan post-menopause dan laki-laki usia 50 tahun atau lebih yang mengalami fraktur pinggul atau tulang belakang tanpa melihat nilai BMD atau pada pasien perempuan post-menopause dan laki-laki usia 50 tahun atau lebih yang mengalami fraktur humerus proksimal, pelvis, lengan distal dengan BMD skor-T -1.0 dan -2.5. Pemberian terapi anti-osteoporosis pada pasien selain kriteria tersebut di atas, tidak terbukti memberikan manfaat kepada pasien, terlebih lagi menyebabkan pasien terpapar risiko efek samping obat yang tidak diinginkan.⁶⁶ Pemberian anti osteoporosis kombinasi elcatonin dan bifosfonat selama pada pasien perempuan postmenopause usia 50 tahun atau lebih dengan keluhan nyeri punggung bawah akut akibat fraktur osteoporosis baru terbukti efektif dalam menurunkan rasa nyeri, menghambat resorpsi tulang, dan meningkatkan nilai BMD leher femur dan tulang belakang lumbar.⁶⁷

16. Pemeriksaan kadar kalsium dan vitamin D, fungsi ginjal, fungsi hati, elektrokardiografi, penyakit saluran cerna, dan riwayat alergi perlu dilakukan sebelum memulai terapi anti osteoporosis.

Sebelum memulai terapi anti-osteoporosis, disarankan untuk melakukan pemeriksaan menyeluruh yang mencakup pengukuran kadar

kalsium dan vitamin D, fungsi ginjal, fungsi hati, elektrokardiografi, riwayat penyakit saluran cerna, serta riwayat alergi. Pemeriksaan kadar kalsium dan vitamin D penting untuk memastikan status nutrisi yang memadai, mengingat defisiensi vitamin D dapat menyebabkan hipokalsemia jika diberikan terapi antiresorptif yang kuat.⁶⁸ Fungsi ginjal dan hati juga harus dievaluasi, karena metabolisme vitamin D dipengaruhi oleh kedua organ ini, khususnya pada pasien dengan penyakit ginjal kronis.⁶⁹ Skrining elektrokardiografi direkomendasikan untuk mendeteksi potensi kelainan kardiovaskular yang mungkin diperburuk oleh penggunaan terapi tertentu. Selain itu, penilaian riwayat penyakit saluran cerna dan alergi penting untuk mengidentifikasi risiko efek samping gastrointestinal atau reaksi alergi terhadap obat osteoporosis.⁷⁰ Langkah-langkah ini bertujuan memastikan keamanan dan efektivitas terapi, serta mengoptimalkan status kesehatan pasien.

17. Bisfosfonat (oral atau injeksi) direkomendasikan sebagai obat anti osteoporosis lini pertama

Bisfosfonat merupakan terapi farmakologis dari golongan antiresorptif yang menjadi 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 osteoporosis dengan cara meningkatkan BMD, memperbaiki penanda marker tulang, serta mencegah terjadinya fraktur baru secara signifikan.

Bisfosfonat oral seperti Alendronate dan Risedronate atau Zoledronate intravena merupakan pilihan utama terapi bisfosfonat untuk pengobatan osteoporosis. Risedronate 2.5 mg oral setiap hari terbukti meningkatkan BMD, namun efek risedronate dalam meningkatkan BMD lebih rendah pada pasien yang menderita defisiensi vitamin D.⁷¹ Terapi dengan Risedronate oral 12 bulan juga efektif meningkatkan nilai BMD dan mencegah fraktur vertebra dan non vertebra pada pasien yang gagal terapi Alendronate.⁷²

Zoledronate intravena merupakan pilihan terapi utama untuk osteoporosis yang disertai fraktur pinggul. Pemberian terapi zoledronate selama 2 tahun terbukti meningkatkan kadar BMD dan menurunkan resorpsi

tulang.^{73,74,75,76} Akan tetapi, pemberian terapi Zoledronate dianjurkan hanya diberikan maksimal 3 tahun karena efektivitas dalam menurunkan fraktur tidak berbeda dari terapi lain, namun malah terbukti meningkatkan kejadian aritmia jantung.⁷⁷

Pemberian bifosfonat abaloparatide 18 bulan diikuti dengan 24 bulan alendronate terbukti menurunkan risiko fraktur vertebra dan non vertebra, fraktur mayor osteoporosis, disertai peningkatan BMD.^{78,79} Terapi ibandronate selama 5 tahun pada pasien osteoporosis pasca menopause terbukti menurunkan risiko fraktur.⁸⁰ Pada uji klinis fase 3, pemberian terapi ibandronate baik oral maupun intravena terbukti meningkatkan BMD tulang belakang lumbal.⁸¹

18. Terapi sulih hormon atau *hormone replacement therapy* (HRT) dapat diberikan pada pasien osteoporosis dengan gejala post-menopausal yang dominan.

Pengobatan yang paling efektif untuk mengatasi gejala klimakterik dan mencegah osteoporosis adalah terapi hormon. Menopause dikaitkan dengan berbagai gejala seperti rasa panas, keringat malam, gangguan tidur, inkontinensia urin, penurunan libido dan disfungsi seksual, daya ingat buruk, kecemasan dan depresi yang dapat mempengaruhi kualitas hidup. Studi prospektif yang dilakukan pada delapan puluh sembilan wanita pasca menopause dengan gejala klimakterik menopause dominan yang menerima HRT menunjukkan penurunan gejala menopause yang signifikan dan independen. Terapi estrogen diketahui menginduksi diferensiasi osteoblas, menghambat osteoklas, dan meningkatkan deposisi tulang. Dalam kohort multietnis wanita pascamenopause, penggunaan terapi hormonal secara signifikan dapat meningkatkan BMD lumbal.⁸² Terlebih lagi, pasien postmenopause dengan gejala post menopausal yang dominan yang menerima Hormonal terapi, menunjukkan penurunan gejala menopause yang sangat signifikan.⁸³

Uji klinis pemberian terapi hormonal tunggal selama 1 tahun juga efektif meningkatkan BMD pinggul. Efektivitas pemberian terapi hormonal tunggal tersebut secara signifikan tidak berbeda dibandingkan dengan pemberian terapi hormonal yang dikombinasikan dengan alendronate.⁸⁴ Studi

komparasi terapi hormon dengan ibandronate menunjukkan bahwa terapi hormon mempunyai efektivitas yang sama dengan ibandronate dalam meningkatkan BMD dan menurunkan penanda resorpsi tulang pada terapi osteoporosis pasien post menopause.⁸⁵ Terapi dua tahun menggunakan terapi hormon kombinasi dosis rendah yang terdiri dari 1 mg estradiol dan 0,5 mg norethister-one asetat (E2/NETA) menunjukkan peningkatan BMD yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan 2,5 mg tibolon pada wanita pascamenopause.⁸⁶ Meskipun demikian NOGG merekomendasikan pemberian terapi hormonal pada pasien osteoporosis post menopause yang berusia kurang dari sama dengan 60 tahun yang mempunyai risiko rendah kanker dan penyakit tromboemboli.⁸⁷

19. Strontium Ranelate (SERM) direkomendasikan sebagai obat anti osteoporosis lini pertama pada pasien dengan kontraindikasi ATAU intoleran terhadap bisfosfonat

Uji klinis fase 3 pada 3.397 perempuan post menopause yang diterapi dengan bazedoxifene 20 mg/estrogen konjugat 0.45 mg atau bazedoxifene 20 mg/estrogen konjugat 0.625 mg terbukti secara efektif meningkatkan BMD tulang belakang lumbal, memperbaiki penanda kimia tulang, dan memperbaiki kualitas hidup akibat gejala menopause.^{88,89} Efek samping kanker endometrial dan vaginitis saat penggunaan terapi bazedoxifene secara signifikan lebih rendah dibandingkan placebo, meskipun didapatkan peningkatan insiden kanker ovarium namun peningkatan insiden tersebut tidak signifikan.⁹⁰

Strontium ranelate direkomendasikan sebagai obat anti osteoporosis lini pertama pada pasien yang intoleran atau memiliki kontraindikasi dengan terapi bifosfonat.⁹¹ Pemberian strontium ranelate 2 tahun pada pasien yang sebelumnya pernah menerima terapi bifosfonat ataupun pada pasien osteoporosis yang belum menerima terapi apapun terbukti secara efektif meningkatkan BMD tulang belakang dan pinggul.⁹² Terapi strontium ranelate 2 gram/ masih bisa diberikan hingga 10 tahun pada pasien osteoporosis terbukti secara efektif meningkatkan BMD lumbar dan menurunkan insiden fraktur vertebra dan non vertebra. Strontium ranelate juga terbukti aman dan dapat ditoleransi dengan baik meskipun dikonsumsi selama 10 tahun.⁹³ Akan tetapi efektivitas terapi dengan strontium ranelate juga bergantung pada

kepatuhan pasien selama terapi. Kepatuhan pasien dalam terapi strontium ranelate menurunkan 38% risiko fraktur non vertebra dan menurunkan 50% risiko fraktur pinggul.⁹⁴

20. Denosumab direkomendasikan sebagai terapi anti osteoporosis apabila gagal terapi lini pertama ATAU pada pasien dengan risiko fraktur sangat tinggi.

Denosumab terbukti secara signifikan meningkatkan densitas mineral tulang (BMD) dan mengurangi turnover tulang dibandingkan dengan bisfosfonat oral pada wanita pascamenopause yang berisiko tinggi mengalami fraktur meskipun telah mendapatkan terapi sebelumnya.⁹⁵ Dalam studi jangka panjang, denosumab juga mengurangi risiko fraktur nonvertebral dan meningkatkan BMD pada pinggul setelah 3 tahun penggunaan Denosumab.^{96,97,98} Kendler et al. (2019) menunjukkan bahwa risiko fraktur osteoporotik berkurang pada subjek yang mengalami fraktur selama menggunakan denosumab, menunjukkan manfaat perlindungan yang berkelanjutan. Selain itu, penambahan terapi romosozumab setelah denosumab menunjukkan peningkatan lebih lanjut dalam BMD.⁹⁹

Mc Clung et al. (2017) melaporkan bahwa penggunaan denosumab selama 8 atau 5 tahun menunjukkan hasil yang positif tanpa peningkatan efek samping.¹⁰⁰ Studi oleh Mc Clung et al. (2017) juga menunjukkan bahwa denosumab memperbaiki skor trabekular tulang pada wanita pascamenopause yang menderita osteoporosis.¹⁰¹ Namun, studi menunjukkan adanya kehilangan massa tulang yang signifikan setelah penghentian denosumab secara mendadak.¹⁰² Oleh karena itu, sebelum pemberian denosumab, dokter perlu mengedukasi pasien untuk tidak melakukan penghentian terapi denosumab secara mendadak tanpa diskusi dengan dokter.

Selain itu dokter juga perlu mempersiapkan rencana terapi lain apabila terapi denosumab harus dihentikan. Apabila terapi denosumab harus dihentikan, direkomendasikan melanjutkan terapi osteoporosis dengan zoledronate intravena selama 6 bulan dengan monitoring serum CTX. Apabila monitoring serum CTX tidak memungkinkan, pertimbangkan pemberian infus zoledronate selama 6 bulan setelah dosis pertama terapi zoledronate.

Studi pada populasi jepang oleh Sugimoto et al. (2014) menunjukkan

bahwa terapi denosumab selama tiga tahun pada wanita pascamenopause dan pria dengan osteoporosis memberikan hasil yang positif.¹⁰³ Studi oleh Tanaka et al. (2021) menyatakan bahwa terapi jangka panjang denosumab selama tiga tahun terbukti aman dan efektif.¹⁰⁴ Crandall et al. (2014) juga menunjukkan bahwa denosumab memiliki efektivitas yang sebanding atau lebih baik dibandingkan dengan terapi farmakologis lainnya dalam mencegah fraktur.¹⁰⁵ Papapoulos et al. (2015) juga menunjukkan bahwa pengobatan denosumab selama 8 atau 5 tahun menghasilkan peningkatan BMD yang signifikan.¹⁰⁶

Secara keseluruhan, denosumab telah terbukti sebagai terapi yang efektif dan aman bagi pasien osteoporosis yang tidak merespons terapi lini pertama atau memiliki risiko fraktur yang sangat tinggi. Penggunaan jangka panjang menunjukkan peningkatan BMD dan pengurangan risiko fraktur dengan profil keamanan yang dapat diterima. Oleh karena itu, denosumab direkomendasikan dengan mempertimbangkan kebutuhan individu pasien dan kepatuhan pasien jangka panjang terhadap terapi.

21. Hormon paratiroid direkomendasikan sebagai terapi anti osteoporosis apabila gagal terapi lini pertama ATAU pada pasien dengan risiko fraktur sangat tinggi.

Teriparatide adalah analog rekombinan dari hormon paratiroid manusia yang merangsang pembentukan tulang baru oleh osteoblas. Tidak seperti agen antiresorptif, yang hanya mengurangi kerusakan tulang, teriparatide memiliki efek anabolik pada tulang sehingga mampu memberikan efek menurunkan risiko fraktur lebih cepat dan lebih besar dibandingkan terapi anti resorptif, yang membuatnya sangat cocok menjadi lini pertama untuk pasien laki-laki di atas 50 tahun dengan risiko fraktur sangat tinggi, terutama pasien dengan fraktur vertebra. Selain itu teriparatide juga direkomendasikan sebagai terapi lini kedua untuk pasien perempuan postmenopause dan laki-laki di atas 50 tahun yang intoleran terhadap terapi bisfosfonat.

Kendler et al. (2018) dalam uji coba VERO melaporkan bahwa teriparatide lebih efektif dibandingkan risedronate dalam mengurangi fraktur baru pada wanita pascamenopause dengan osteoporosis berat.¹⁰⁷ Nishikawa et al. (2016) menilai keamanan dan efektivitas teriparatide harian pada pasien

osteoporosis dengan tahap penyakit ginjal kronis yang parah, menunjukkan hasil positif dalam analisis pasca pemasaran.¹⁰⁸ Oswald et al. (2019) mengevaluasi efek jangka panjang teriparatide diikuti dengan terapi antiresorptif pada hasil klinis pasien dengan osteoporosis tulang belakang berat, menunjukkan peningkatan yang berkelanjutan dalam BMD dan pengurangan risiko fraktur.¹⁰⁹

Cosman et al. (2015) membandingkan terapi teriparatide harian dan siklik pada wanita dengan osteoporosis tanpa terapi sebelumnya dan pada pasien yang menggunakan alendronate sebelumnya.¹¹⁰ Studi menunjukkan bahwa teriparatide secara signifikan meningkatkan densitas mineral tulang (BMD) dan mengurangi risiko fraktur. Fujita et al. (2013) melaporkan bahwa injeksi teriparatide dosis rendah mingguan mengurangi risiko fraktur vertebral pada pasien dengan osteoporosis primer.¹¹¹ Harvey et al. (2015) menemukan bahwa efektivitas teriparatide mingguan tidak bervariasi berdasarkan probabilitas fraktur awal yang dihitung menggunakan FRAX, dan teriparatide efektif dalam mengurangi fraktur vertebral dan non-vertebral.^{112,113} Shiraki et al. (2016) melaporkan bahwa terapi teriparatide mingguan memberikan respons pengobatan yang baik pada pasien osteoporosis.¹¹⁴

Secara keseluruhan, penelitian-penelitian ini mendukung rekomendasi teriparatide sebagai terapi anti osteoporosis yang efektif bagi pasien yang tidak merespons terapi lini pertama atau memiliki risiko fraktur sangat tinggi. Penggunaan teriparatide menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam BMD dan pengurangan risiko fraktur dengan profil keamanan yang dapat diterima, menjadikannya pilihan yang penting dalam manajemen osteoporosis yang lebih kompleks.

22. Sclerostin inhibitor atau Cathepsin K inhibitor direkomendasikan sebagai terapi anti osteoporosis apabila gagal terapi dengan anti osteoporosis sebelumnya

Sclerostin inhibitor, seperti romosozumab, bekerja dengan menghambat aktivitas sclerostin, protein yang menghalangi pembentukan tulang. Dengan menghambat sclerostin, romosozumab merangsang aktivitas osteoblas dan meningkatkan pembentukan tulang. Efek tersebut mampu

memberikan efek menurunkan risiko fraktur lebih cepat dan lebih besar dibandingkan terapi anti resorptif, yang membuatnya sangat cocok untuk pasien perempuan postmenopause dengan risiko fraktur sangat tinggi, terutama pasien dengan fraktur vertebra. Selain itu romosozumab juga direkomendasikan sebagai terapi lini kedua untuk pasien perempuan postmenopause yang intoleran terhadap terapi bisfosfonat.

Lewiecky et al. (2018) melaporkan dalam sebuah uji klinis fase III dengan plasebo bahwa romosozumab efektif dan aman dalam meningkatkan densitas mineral tulang (BMD) pada pria dengan osteoporosis. Hasil ini menunjukkan bahwa romosozumab dapat menjadi pilihan terapi yang kuat untuk meningkatkan BMD dan mengurangi risiko fraktur pada pasien yang gagal dengan terapi osteoporosis sebelumnya.¹¹⁵ Studi lain oleh Kendler et al. (2019) menunjukkan bahwa romosozumab memberikan keuntungan signifikan dalam peningkatan BMD setelah kurun kedua selama 12 bulan, baik setelah penggunaan plasebo maupun denosumab. Peningkatan yang konsisten dalam BMD ini menegaskan efektivitas romosozumab sebagai pilihan terapi lanjutan setelah terapi osteoporosis sebelumnya tidak memberikan hasil yang memadai.¹¹⁶

Cathepsin K inhibitor, seperti odanacatib, bekerja dengan menghambat aktivitas cathepsin K, enzim yang berperan dalam resorpsi tulang. Dengan menghambat enzim ini, cathepsin K inhibitor mengurangi degradasi tulang tanpa mempengaruhi pembentukan tulang secara signifikan. Meskipun penelitian pada cathepsin K inhibitor masih dalam tahap perkembangan, beberapa uji klinis awal menunjukkan potensi agen ini dalam mengurangi risiko fraktur dan meningkatkan BMD pada pasien dengan osteoporosis yang parah.

Nakamura et al. (2014) melaporkan dalam sebuah studi acak, double-blind, bahwa odanacatib yang diberikan sekali seminggu meningkatkan BMD pada pasien Jepang dengan osteoporosis. Studi ini menunjukkan bahwa odanacatib adalah pilihan yang menjanjikan untuk mengelola osteoporosis.¹¹⁷ Bone et al. (2015) dalam studi LOFT (Long-Term Odanacatib Fracture Trial) menjelaskan sejarah perkembangan dan desain studi odanacatib untuk pengobatan osteoporosis pascamenopause. Studi ini menekankan potensi odanacatib dalam mengurangi risiko fraktur dan meningkatkan BMD pada

wanita pascamenopause dengan osteoporosis.¹¹⁸

Secara keseluruhan, penelitian ini mendukung penggunaan sclerostin inhibitor dan cathepsin K inhibitor sebagai terapi anti osteoporosis yang efektif untuk pasien yang tidak merespons terapi sebelumnya. Kedua agen ini menawarkan mekanisme kerja yang unik dan hasil klinis yang positif, yang dapat menjadi tambahan berharga dalam manajemen osteoporosis yang lebih kompleks.

3.5 MONITORING TERAPI OSTEOPOROSIS

Tabel 7. Monitoring terapi osteoporosis

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
23.	Pemeriksaan klinis meliputi risiko jatuh, penilaian fraktur, tinggi badan, atau nyeri dan efek samping terapi perlu dilakukan untuk memantau keberhasilan terapi osteoporosis.	III	B	93
24.	Penilaian risiko fraktur perlu dilakukan untuk memantau keberhasilan terapi osteoporosis.	I	A	95
25.	Pemeriksaan laboratorium penanda tulang dapat digunakan untuk memantau keberhasilan terapi osteoporosis.	II	B	90
26.	Pemeriksaan BMD dapat dilakukan untuk memantau keberhasilan pengobatan osteoporosis	I	A	95
27.	Pengobatan osteoporosis dikatakan gagal apabila didapatkan episode fraktur pasca pengobatan ATAU tidak didapatkan adanya peningkatan nilai BMD secara signifikan ATAU tidak didapatkan penurunan penanda kimia tulang secara signifikan.	II	B	89
28.	Pasien yang mendapatkan terapi bisfosfonat perlu dipertimbangkan untuk <i>drug holiday</i> setelah pengobatan 3-5 tahun apabila sudah memiliki risiko fraktur rendah.	II	B	93

23. Pemeriksaan klinis meliputi risiko jatuh, penilaian fraktur, tinggi badan, atau nyeri dan efek samping terapi perlu dilakukan untuk memantau keberhasilan terapi osteoporosis.

Pemantuan risiko jatuh, fraktur, tinggi badan, atau nyeri.

Fraktur tulang belakang bertanggung jawab atas hilangnya tinggi badan. Oleh karena itu, tinggi badan harus diukur setahun sekali pada pasien osteoporosis.

Penurunan tinggi badan merupakan tanda penyakit tulang belakang yang tidak spesifik.^{119,120} Radiografi atau VFA untuk mendeteksi patah tulang belakang diindikasikan pada wanita pascamenopause selama terapi obat osteoporosis yang melaporkan nyeri tulang belakang dan/atau tinggi badannya seperti diukur secara prospektif berkurang setidaknya 2 cm.^{121,122}

Pemantauan Kepatuhan Berobat

Kepatuhan pengobatan pada pria dan wanita yang mengalami fraktur kerapuhan selama menjalani terapi osteoporosis perlu untuk dilakukan peninjauan, dengan mendefinisikan kepatuhan buruk sebagai konsumsi obat kurang dari 80% sesuai aturan. Selain itu, lakukan investigasi terhadap penyebab sekunder osteoporosis. Seperti halnya dalam pengelolaan penyakit kronis lainnya, obat osteoporosis hanya efektif jika dikonsumsi sesuai petunjuk. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kepatuhan pengobatan yang rendah berhubungan dengan penurunan efektivitas terapi.¹²³ Oleh karena itu, pemantauan kepatuhan pengobatan merupakan bagian penting dari evaluasi klinis terapi osteoporosis.¹²²

Pemantauan Efek Samping Terapi

Pasien yang menerima pengobatan untuk osteoporosis pascamenopause harus diberitahu tentang rendahnya risiko osteonekrosis rahang (ONJ) dan patah tulang femur atipikal (AFF) yang berhubungan dengan bifosfonat dan denosumab. Perawatan gigi harus diberikan seperlunya sebelum memulai perawatan. Jika pasien menerima perawatan rutin dari dokter gigi dan tidak dijadwalkan untuk pencabutan gigi atau prosedur gigi invasif lainnya dalam jangka pendek, pengobatan antiresorptif dapat dimulai. Evaluasi oleh dokter gigi dianjurkan bagi pasien yang tidak rutin memeriksakan diri ke dokter gigi. Jika risiko patah tulang jangka pendek tinggi, misalnya setelah patah tulang parah, evaluasi gigi tidak boleh menunda dimulainya terapi osteoporosis. Anjuran perawatan mulut selama perawatan sama dengan pada masyarakat umum, yakni mengunjungi dokter gigi minimal setahun sekali. Pencabutan gigi dapat dilakukan jika diperlukan, dengan terapi antibiotik.¹²²

Selama terapi bifosfonat atau denosumab, edukasi pasien untuk menjaga kebersihan mulut, melakukan pemeriksaan gigi rutin, dan melaporkan gejala mulut apa pun seperti gigi goyang, nyeri, atau bengkak. Osteonekrosis rahang (ONJ) sangat jarang terjadi pada pasien yang menerima terapi bifosfonat atau denosumab untuk osteoporosis. Perkiraan kejadian pada mereka yang menerima bifosfonat adalah 10–

100/100.000 orang-tahun setelah terpapar dalam uji klinis. Faktor risiko ONJ meliputi kebersihan mulut yang buruk, penyakit gigi, intervensi gigi, merokok, kanker, kemoterapi dan/atau terapi glukokortikoid.¹²⁴

Selama terapi bifosfonat atau denosumab, anjurkan pasien untuk melaporkan nyeri paha, selangkangan, atau pinggul yang tidak diketahui penyebabnya dan jika gejala tersebut timbul, femur harus difoto (dengan rontgen femur seluruh tubuh, pemindaian isotop, atau MRI). Jika AFF teridentifikasi, pemeriksaan radiologi femur kontralateral direkomendasikan. Semua pasien yang menderita AFF harus dirujuk ke spesialis rheumatologi untuk tatalaksana lebih lanjut dan dipertimbangkan untuk memberhentikan terapi bisfosfonat atau denosumab.

24. Penilaian risiko fraktur perlu dilakukan untuk memantau keberhasilan terapi osteoporosis

Penilaian risiko patah tulang pada pasien yang menerima pengobatan harus dilakukan menggunakan FRAX dengan BMD, dengan penyesuaian aritmatika terhadap probabilitas FRAX untuk memperhitungkan faktor risiko klinis tambahan. Jika kemungkinan patah tulang yang diturunkan dari FRAX melebihi ambang batas intervensi, pengobatan dengan obat harus dilanjutkan.¹²⁵

25. Pemeriksaan laboratorium penanda tulang dapat digunakan untuk memantau keberhasilan terapi osteoporosis.

Bila pengobatan dianjurkan dengan agen antiresorptif (bifosfonat, denosumab, raloxifene, atau terapi penggantian hormon menopause), penanda resorpsi tulang (serum CTX) dapat diuji 3 hingga 12 bulan setelah memulai pengobatan tergantung pada obatnya. Efektivitas farmakologis menghasilkan kadar CTX serum yang setidaknya berada dalam kisaran normal untuk wanita nonmenopause. Jika kadar CTX serum tetap tinggi, kepatuhan dan modalitas pengobatan harus ditinjau kembali bersama pasien. Jika perlu, perubahan pengobatan harus dipertimbangkan. Namun, poin pentingnya adalah tes CTX hanya dapat diinterpretasikan jika dilakukan pada pagi hari setelah puasa semalaman. Selanjutnya, pada pasien dengan riwayat patah tulang, pemeriksaan harus dilakukan minimal 6 bulan setelah kejadian.¹²²

26. Pemeriksaan BMD dapat dilakukan untuk memantau keberhasilan pengobatan osteoporosis

Frekuensi Pemeriksaan BMD

Pengukuran BMD dapat dilakukan 1 hingga 2 tahun setelah memulai pengobatan dan setiap kali ada pertimbangan untuk mengubah pengobatan (penghentian terapi obat osteoporosis atau beralih ke obat lain).¹²⁴ Tujuannya adalah untuk memeriksa tidak adanya pengeroposan tulang (didefinisikan sebagai penurunan BMD lebih dari 0,03 g/cm²).¹²⁶ Pengukuran BMD juga tepat bila pengobatan harus dihentikan sebelum waktunya karena efek samping terkait obat. Pemeriksaan BMD dapat dilakukan lebih cepat pada pasien dengan risiko tinggi (fraktur multiple, usia lebih tua, BMD sangat rendah). Pemeriksaan BMD juga dapat dilakukan dengan frekuensi lebih jarang pada pasien dengan skor T awal normal atau osteopenia.

Data terbaru mengenai asam zoledronat menunjukkan bahwa 40% hingga 61% penurunan risiko patah tulang belakang dan non-vertebra disebabkan oleh peningkatan BMD pada total pinggul.¹²⁷ Dengan denosumab, proporsi efek anti-fraktur yang disebabkan oleh peningkatan BMD pada lokasi yang sama adalah lebih dari 50% pada lokasi vertebra dan 72% pada lokasi non-vertebra.¹²⁸ Hasil serupa diperoleh dengan teriparatide. Dengan adanya data ini, pengukuran BMD secara serial selama masa tindak lanjut kini dimaksudkan tidak hanya untuk mendeteksi non-responden, namun juga untuk menilai respons tulang terhadap pengobatan dengan tujuan mencapai pengendalian penyakit yang ketat.

Nilai BMD pada akhir pengobatan merupakan salah satu kriteria yang digunakan untuk menilai risiko patah tulang selama beberapa tahun ke depan. Nilai BMD femoral setelah pemberian alendronate selama 5 tahun atau pemberian asam zoledronat selama

3 tahun telah terbukti memprediksi risiko patah tulang pada tahun-tahun berikutnya.^{129,130} Pada wanita yang skor T pinggulnya <-2,5 setelah 3 tahun mengonsumsi asam zoledronat, 5 tahun mengonsumsi alendronate, atau 4 tahun mengonsumsi denosumab, pengobatan lebih lanjut bermanfaat untuk mengurangi risiko patah tulang belakang dengan asam zoledronat atau patah tulang non-vertebra dengan asam zoledronat, alendronate dan denosumab.¹³¹

Target BMD pada pasien osteoporosis post menopause

Menetapkan target BMD dapat mengubah praktik saat ini mengenai durasi pengobatan pertama. Saat ini, durasinya ditentukan terlebih dahulu berdasarkan data kemanjuran dari uji coba terkontrol plasebo. Durasi yang disarankan adalah 18 bulan dengan teriparatide, 3 tahun dengan asam zoledronat dan denosumab, dan 5 tahun dengan obat lain. Pada akhir periode ini, keputusan untuk menghentikan atau melanjutkan pengobatan ditentukan berdasarkan risiko sisa patah tulang.

Salah satu target BMD yang mungkin adalah nilai diatas nilai dimana risiko patah tulang diturunkan ke tingkat yang dapat diterima. Targetnya dapat bervariasi sesuai usia dan lokasi yang paling berisiko mengalami patah tulang.¹³² Pada semua pasien, tujuan pengobatan minimum adalah tidak adanya pengeroposan tulang (perubahan BMD $\leq 0,03$ g/cm²). Setelah patah tulang parah pada pasien dengan nilai BMD femoralis yang sangat rendah, tujuannya adalah peningkatan BMD yang signifikan, hingga nilai T-score $\geq -2,5$ atau -2 pada tulang paha.^{126,133} Untuk mencapai tujuan ini mungkin memerlukan penyesuaian pengobatan (konsensus para ahli).

27. Pengobatan osteoporosis dikatakan gagal apabila didapatkan episode fraktur pasca pengobatan ATAU tidak didapatkan adanya peningkatan nilai BMD secara signifikan ATAU tidak didapatkan penurunan penanda kimia tulang secara signifikan.

Pada pasien yang menerima pengobatan dimana tidak terjadi patah tulang baru, terdapat peningkatan BMD dan terdapat penurunan penanda tulang dengan pengobatan anti-resorptif, pengobatan harus dipertahankan. Jika kriteria respons ini tidak terpenuhi dalam waktu satu tahun setelah memulai pengobatan, modifikasi pengobatan harus dipertimbangkan. Hal ini mencakup peninjauan kepatuhan, yang merupakan alasan paling mungkin respon yang buruk terhadap terapi dan pencarian penyebab sekunder osteoporosis.^{134,135} Jika kepatuhan tidak dapat ditingkatkan lebih lanjut dan penyebab osteoporosis sekunder lainnya dapat dikesampingkan, direkomendasikan untuk melakukan perubahan terapi apabila terdapat kondisi berikut:

- (1) dua atau lebih kejadian fraktur kerapuhan;
- (2) satu kejadian fraktur dan peningkatan β CTX atau PINP serum pada awal tanpa penurunan yang signifikan selama pengobatan, penurunan BMD yang signifikan, atau keduanya; Dan

- (3) keduanya tidak mengalami penurunan β CTX atau PINP serum yang signifikan dan penurunan BMD yang signifikan.¹³⁶

28. Pasien yang mendapatkan terapi bisfosfonat perlu dipertimbangkan untuk drug holiday setelah pengobatan 3-5 tahun apabila sudah memiliki risiko fraktur rendah.

The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) mengusulkan bahwa risiko AFF dapat dikurangi, dengan mengambil jeda sementara dari bifosfonat oral setelah 5 tahun dan setelah 3 tahun dengan bifosfonat IV, pada pasien yang tidak berisiko tinggi mengalami patah tulang.¹³⁷ Bahwa efektivitas terapi dalam mencegah fraktur bisa dipertahankan selama *drug holiday* didukung oleh beberapa penelitian. Pertama, hasil dari dua percobaan acak jangka panjang dengan alendronate dan asam zoledronic menunjukkan bahwa setelah menghentikan salah satu dari pengobatan ini, peningkatan BMD tetap ada tetapi perlahan-lahan hilang selama 3 sampai 5 tahun. Tingkat BTM tetap menurun pada awalnya, namun perlahan meningkat, dan risiko patah tulang nonvertebral tidak meningkat selama 5 tahun setelah penghentian terapi. Kedua, penelitian observasional besar baru-baru ini juga menunjukkan tidak ada peningkatan risiko patah tulang nonvertebral atau pinggul pada mereka yang menghentikan bifosfonat dibandingkan dengan pengguna tetap.¹³⁸

Asumsi penting mengenai manfaat *drug holiday* bifosfonat adalah bahwa risiko AFF akan berkurang. Ada bukti terbatas bahwa risiko AFF akan berkurang selama *drug holiday* bifosfonat: satu studi observasional besar menunjukkan bahwa AFF berkurang sebesar 0,80% dalam 3 tahun setelah penghentian bifosfonat.¹³⁹ Hasil awal dari penelitian di Kaiser Permanente Southern California menunjukkan penurunan risiko AFF yang serupa setelah menghentikan penggunaan bifosfonat.¹³⁸

ASBMR menyarankan bahwa pasien yang memiliki risiko patah tulang rendah hingga sedang dapat memulai *drug holiday*, sedangkan mereka yang berisiko tinggi harus melanjutkan bifosfonat atau beralih ke terapi lain.¹³⁷ Sebuah algoritma berdasarkan uji coba FLEX dibuat untuk mengidentifikasi pasien yang dapat menerima drug holiday berdasarkan status patah tulang belakang dan BMD leher femoralis.¹⁴⁰

Setelah masa *drug holiday* dimulai, risiko patah tulang dan BMD harus dievaluasi ulang setiap 2 hingga 4 tahun setelah penghentian terapi. Penurunan BMD yang signifikan (atau peningkatan BTM yang besar) merupakan indikasi dimulainya kembali terapi osteoporosis, tergantung pada risiko patah tulang individu sebelum masa maksimal *drug holiday* 5 tahun selesai.

BAB V

KESIMPULAN

Pedoman osteoporosis primer yang disusun oleh Perhimpunan Osteoporosis Indonesia (PEROSI) ini dirancang untuk memberikan panduan berbasis bukti kepada tenaga kesehatan di Indonesia dalam diagnosis, pencegahan, pengobatan, dan evaluasi osteoporosis primer. Pedoman ini mencakup berbagai aspek mulai dari identifikasi faktor risiko, skrining, penggunaan teknologi diagnostik seperti BMD dan FRAX, hingga strategi manajemen non-farmakologis dan farmakologis. Selain itu, guideline ini juga menyoroti pentingnya edukasi, kepatuhan terapi, dan pemantauan jangka panjang terhadap pasien osteoporosis untuk mencegah komplikasi seperti fraktur kerapuhan.

Dengan pendekatan multidisiplin yang melibatkan spesialis dari berbagai bidang, rekomendasi ini memberikan panduan dan alur yang jelas dan terstruktur untuk menangani osteoporosis di berbagai populasi, termasuk perempuan pascamenopause, laki-laki, dan populasi lanjut usia. Panduan ini dapat dimanfaatkan oleh klinisi sebagai rujukan untuk meningkatkan kualitas pelayanan osteoporosis, memastikan intervensi yang tepat waktu, dan meminimalkan risiko patah tulang yang dapat berdampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien.

Referensi:

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-795. doi:10.1001/jama.285.6.785
2. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by the University of Sheffield.
3. International Osteoporosis Foundation. Asia Pasific Regional Audit: Epidemiology, Costs and Burden of Osteoporosis in 2013. International Osteoporosis Foundation, Switzerland. 2013:IOF.
4. Willson T, Nelson SD, Newbold J, Nelson RE, LaFleur J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. *Clin Epidemiol* 2015;7: 65–76.
5. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929-1936. doi:10.1016/S0140-6736(02)08761-5
6. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726-1733. doi:10.1007/s00198-006-0172-4
7. Meiyanti. Epidemiology of osteoporosis in postmenopausal women aged 47 to 60 years. *Univ Med* 2010;29:169-76.
8. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment [published correction appears in *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):1178]. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1470-1481. doi:10.1002/ajmg.a.36545
9. Mitchell P. IOF Compendium Of Osteoporosis 2nd Edition. (2019). Disitasi dari: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/files/iof-compendium-osteoporosis-2nd-edition>.
10. Rahman N, Bhatia K. Impairments and disability associated with arthritis and osteoporosis. Arthritis series no. 4. Cat. no. PHE 90. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare: 2007.

11. Mehrseid S. *Osteoporosis*. Dalam: Cifu DX, Kalein DL, Kowalske KJ, Lew HL, Miller MA, Ragnarsson K et al, editor *Braddom's physical medicine & rehabilitation*. Edisi ke-5. Philadelphia: Elsevier; 2016. H.747-68.
12. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):609. Published 2021 Oct 17. doi:10.1186/s13018-021-02772-0
13. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1033-1046. doi:10.1007/s00198-007-0343-y
14. Leslie WD, Schousboe JT, Morin SN, et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2020;31(6):1059-1067. doi:10.1007/s00198-019-05274-2
15. Nishikura T, Kitamura K, Watanabe Y, et al. Body mass index, height, and osteoporotic fracture risk in community-dwelling Japanese people aged 40-74 years. *J Bone Miner Metab*. 2024;42(1):47-59. doi:10.1007/s00774-023-01478-z
16. Yi, SW., Bae, J.H., Kim, Y.M. *et al*. Relationship between body mass index and fracture risk at different skeletal sites: a nationwide cohort study. *Arch Osteoporos* .2022;17(99). <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01147-0>
17. Gasparik A, Szócs T, Pascanu I, Csata Z, Poiana C. Family History – BMD Independently - Influences Fracture Risk. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021;17(4):498-502. doi:10.4183/aeb.2021.498
18. Dey M, Bukhari M. Predictors of fragility fracture and low bone mineral density in patients with a history of parental fracture. *Osteoporos Sarcopenia*. 2019;5(1):6-10. doi:10.1016/j.afos.2019.03.001
19. Long G, Liu C, Liang T, Zhang Z, Qin Z, Zhan X. Predictors of osteoporotic fracture in postmenopausal women: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):574. Published 2023 Aug 5. doi:10.1186/s13018-023-04051-6.
20. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, et al. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2019;197:197-202. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025.

21. Thorin MH, Wihlborg A, Åkesson K, Gerdhem P. Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women followed for 10 years. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):249-255. doi:10.1007/s00198-015-3290-z.
22. Shen GS, Li Y, Zhao G, et al. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury*. 2015;46(7):1333-1340. doi:10.1016/j.injury.2015.04.008
23. Long G, Liu C, Liang T, Zhang Z, Qin Z, Zhan X. Predictors of osteoporotic fracture in postmenopausal women: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):574. Published 2023 Aug 5. doi:10.1186/s13018-023-04051-6
24. Vilaca T, Schini M, Harnan S, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. *Bone*. 2020; 137: 115457.
25. Bai J, Gao Q, Wang C, Dai J. Diabetes mellitus and risk of low-energy fracture: a meta-analysis. *Aging clinical an experimental research* 2020; 32(11): 2173-86.
26. Jang HD, Kim EH, Lee JC, Choi SW, Kim K, Shin BJ. Current Concepts in the Management of Osteoporotic Vertebral Fractures: A Narrative Review. *Asian Spine J*. 2020; 14(6): 898-909.
27. Yang J, Mao Y, Nieves JW. Identification of prevalent vertebral fractures using Vertebral Fracture Assessment (VFA) in asymptomatic postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2020;136:115358. doi:10.1016/j.bone.2020.115358
28. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther*. 2019; 36(10): 2811-24.
29. Johansson H, Odén A, Kanis JA, et al. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int* .2014; 94(5): 560-7.
30. International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Adult Official Positions of the ISCD. <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/> , 2019.
31. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* .2006;17(4): 527-34.
32. Leslie WD, Martineau P, Bryanton M, Lix LM. Which is the preferred site for

- bone mineral density monitoring as an indicator of treatment-related anti-fracture effect in routine clinical practice? A registry-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2019; 30(7): 1445-53.
33. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*. 2016; 11(1): 25.
 34. Gonzalo-Encabo P, McNeil J, Boyne DJ, Courneya KS, Friedenreich CM. Dose-response effects of exercise on bone mineral density and content in postmenopausal women. *Scand J Med Sci Sports*. 2019;29(8):1121-1129. doi:10.1111/sms.13443
 35. García-Gomáriz C, Blasco JM, Macián-Romero C, Guillem-Hernández E, Igual-Camacho C. Effect of 2 years of endurance and high-impact training on preventing osteoporosis in postmenopausal women: randomized clinical trial. *Menopause*. 2018;25(3):301-306. doi:10.1097/GME.0000000000001005
 36. Xu J, Lombardi G, Jiao W, Banfi G. Effects of Exercise on Bone Status in Female Subjects, from Young Girls to Postmenopausal Women: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sports Med*. 2016;46(8):1165-1182. doi:10.1007/s40279-016-0494-0
 37. Hoffmann I, Kohl M, von Stengel S, et al. Exercise and the prevention of major osteoporotic fractures in adults: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on intensity progression and study duration. *Osteoporos Int*. 2023;34(1):15-28. doi:10.1007/s00198-022-06592-8
 38. Martin BR, McCabe GP, McCabe L, et al. Effect of Hesperidin With and Without a Calcium (Calcilock) Supplement on Bone Health in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):923-927. doi:10.1210/jc.2015-3767
 39. Morato-Martínez M, López-Plaza B, Santurino C, Palma-Milla S, Gómez-Candela C. A Dairy Product to Reconstitute Enriched with Bioactive Nutrients Stops Bone Loss in High-Risk Menopausal Women without Pharmacological Treatment. *Nutrients*. 2020;12(8):2203. Published 2020 Jul 24. doi:10.3390/nu12082203

40. Reyes-Garcia R, Mendoza N, Palacios S, et al. Effects of Daily Intake of Calcium and Vitamin D-Enriched Milk in Healthy Postmenopausal Women: A Randomized, Controlled, Double-Blind Nutritional Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(5):561-568. doi:10.1089/jwh.2017.6655
41. Zeng Q, Li N, Wang Q, et al. The Prevalence of Osteoporosis in China, a Nationwide, Multicenter DXA Survey. *J Bone Miner Res*. 2019;34(10):1789-1797. doi:10.1002/jbmr.3757
42. Denova-Gutiérrez E, Méndez-Sánchez L, Muñoz-Aguirre P, Tucker KL, Clark P. Dietary Patterns, Bone Mineral Density, and Risk of Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(12):1922. Published 2018 Dec 5. doi:10.3390/nu10121922
43. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):146-155. doi:10.1016/S0140-6736(13)61647-5
44. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD000227. Published 2014 Apr 14. doi:10.1002/14651858.CD000227.pub4
45. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):367-376. doi:10.1007/s00198-015-3386-5
46. Yoshikata R, Myint KZY, Ohta H. Effects of Equol Supplement on Bone and Cardiovascular Parameters in Middle-Aged Japanese Women: A Prospective Observational Study. *J Altern Complement Med*. 2018;24(7):701-708. doi:10.1089/acm.2018.0050
47. Pawlowski JW, Martin BR, McCabe GP, et al. Impact of equol-producing capacity and soy-isoflavone profiles of supplements on bone calcium retention in postmenopausal women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):695-703. doi:10.3945/ajcn.114.093906
48. Tit DM, Bungau S, Iovan C, et al. Effects of the Hormone Replacement Therapy and of Soy Isoflavones on Bone Resorption in Postmenopause. *J Clin Med*. 2018;7(10):297. Published 2018 Sep 21. doi:10.3390/jcm7100297

49. Wong RH, Thaung Zaw JJ, Xian CJ, Howe PR. Regular Supplementation With Resveratrol Improves Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2020;35(11):2121-2131. doi:10.1002/jbmr.4115
50. Abdi F, Alimoradi Z, Haqi P, Mahdizad F. Effects of phytoestrogens on bone mineral density during the menopause transition: a systematic review of randomized, controlled trials. *Climacteric.* 2016;19(6):535-545. doi:10.1080/13697137.2016.1238451
51. Lambert MNT, Thybo CB, Lykkeboe S, et al. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):909-920. doi:10.3945/ajcn.117.153353
52. B Babatunde OT. Importance of Self-Efficacy and Knowledge to Physical Activity Behavior in Older African Americans. *J Health Care Poor Underserved.* 2015;26(4):1223-1234. doi:10.1353/hpu.2015.0116
53. Kalkım A, Dağhan Ş. Theory-based Osteoporosis Prevention Education and Counseling Program for Women: A Randomized Controlled Trial. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2017;11(2):119-127. doi:10.1016/j.anr.2017.05.010
54. Wu F, Wills K, Laslett LL, et al. Individualized Fracture Risk Feedback and Long- term Benefits After 10 Years. *Am J Prev Med.* 2018;54(2):266-274. doi:10.1016/j.amepre.2017.10.018
55. Parandeh L, Shafaie FS, Malakouti J, Mirghafourvand M, Asghari-Jafarabadi M. The effect of educational text message based on health belief model on osteoporosis preventive behaviors in women: a randomized controlled clinical trial. *Women Health.* 2019;59(10):1128-1140. doi:10.1080/03630242.2019.1590495
56. Gonnelli S, Caffarelli C, Rossi S, et al. How the knowledge of fracture risk might influence adherence to oral therapy of osteoporosis in Italy: the ADEOST study. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(3):459-468. doi:10.1007/s40520-016-0538- 1
57. Kastner M, Perrier L, Munce SEP, et al. Complex interventions can increase osteoporosis investigations and treatment: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):5-17. doi:10.1007/s00198-017-4248-0

58. Kennedy CC, Ioannidis G, Thabane L, et al. Successful knowledge translation intervention in long-term care: final results from the vitamin D and osteoporosis study (ViDOS) pilot cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:214. Published 2015 May 12. doi:10.1186/s13063-015-0720-3
59. Iuliano S, Poon S, Robbins J, et al. Effect of dietary sources of calcium and protein on hip fractures and falls in older adults in residential care: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;375:n2364. Published 2021 Oct 20. doi:10.1136/bmj.n2364
60. Roblin DW, Cram P, Lou Y, et al. Diet and exercise changes following bone densitometry in the Patient Activation After DXA Result Notification (PAADRN) study. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):4. Published 2018 Jan 6. doi:10.1007/s11657-017-0402-8
61. Chan DC, Chang CB, Han DS, et al. Effects of exercise improves muscle strength and fat mass in patients with high fracture risk: A randomized control trial. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(7):572-582. doi:10.1016/j.jfma.2017.05.004
62. Watson, S. L., Weeks, B. K., Weis, L. J., Harding, A. T., Horan, S. A., & Beck, B. R. (2019). High-intensity exercise did not cause vertebral fractures and improves thoracic kyphosis in postmenopausal women with low to very low bone mass: the LIFTMOR trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 30(5), 957–964. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-04829-z>
63. ElDeeb AM, Abdel-Aziem AA. Effect of Whole-Body Vibration Exercise on Power Profile and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial. *J Manipulative Physiol Ther*. 2020;43(4):384-393. doi:10.1016/j.jmpt.2019.12.003
64. Kondo S, Kakiyama H, Nishida Y, et al. The safety and effectiveness profile of eldecalcitol in a prospective, post-marketing observational study in Japanese male patients with osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2019;37(2):292-300. doi:10.1007/s00774-018-0915-2
65. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E, et al. The efficacy of pharmacotherapy in postmenopausal osteoporosis: a longitudinal observational study. *Endokrynol Pol*. 2019;70(6):473-477. doi:10.5603/EP.a2019.0058

66. Hall, S.F., Wright, N.C., Wolinsky, F.D. *et al.* The prevalence of overtreatment of osteoporosis: results from the PAADRn trial. *Arch Osteoporos* **13**, 103 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0517-6>
67. Tanaka S, Yoshida A, Kono S, Ito M. Effectiveness of monotherapy and combined therapy with calcitonin and minodronic acid hydrate, a bisphosphonate, for early treatment in patients with new vertebral fractures: An open-label, randomized, parallel-group study. *J Orthop Sci.* 2017;22(3):536-541. doi:10.1016/j.jos.2016.12.021
68. Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? *Nutrients.* 2020 Apr 7;12(4):1011.
69. Malberti, F. (2013). Native Vitamin D in Patients with Chronic Kidney Disease not Treated with Dialysis. *Giornale Di Clinica Nefrologica E Dialisi*, 25(2), 107– 111.
70. Kim KM, Choi HS, Choi MJ, Chung HY. Calcium and Vitamin D Supplementations: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Metab.* 2015 Nov;22(4):143-9.
71. Mawatari T, Muraoka R, Iwamoto Y. Relationship between baseline characteristics and response to risedronate treatment for osteoporosis: data from three Japanese phase III trials. *Osteoporos Int.* 2017;28(4):1279-1286. doi:10.1007/s00198-016-3848-4
72. 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;20(1):44-49. doi:10.1016/j.jocd.2016.08.004
73. Kasai H, Mori Y, Ose A, Shiraki M, Tanigawara Y. Prediction of Fracture Risk From Early-Stage Bone Markers in Patients With Osteoporosis Treated With Once-Yearly Administered Zoledronic Acid. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(5):606- 613. doi:10.1002/jcph.1774
74. Liang BC, Shi ZY, Wang B, et al. Intravenous Zoledronic Acid 5 mg on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in East China Subjects with Newly Diagnosed Osteoporosis: A 24-month Clinical Study. *Orthop Surg.* 2017;9(1):103-109. doi:10.1111/os.12307

75. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Anti-fracture efficacy of zoledronate in subgroups of osteopenic postmenopausal women: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2019;286(2):221-229. doi:10.1111/joim.12901
76. Xu W, Xiang C, Wang H, Yuan H, Zhao X, Xiao X. Effect of zoledronic acid therapy on postmenopausal osteoporosis between the Uighur and Han population in Xinjiang: An open-label, long-term safety and efficacy study. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(3):336-341. doi:10.1111/jcpt.12647
77. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934-944. doi:10.1002/jbmr.2442
78. Bone HG, Cosman F, Miller PD, et al. ACTIVEExtend: 24 Months of Alendronate After 18 Months of Abaloparatide or Placebo for Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2949-2957. doi:10.1210/jc.2018-00163
79. Leder, Benjamin & Mitlak, Bruce & Hu, Ming-yi & Hattersley, Gary & Bockman, Richard. (2019). Effect of Abaloparatide Versus Alendronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 105. 10.1210/clinem/dgz162.
80. Miller PD, Recker RR, Harris S, et al. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):349-357. doi:10.1007/s00198-013-2518-z
81. Nakamura T, Ito M, Hashimoto J, et al. Clinical efficacy and safety of monthly oral ibandronate 100 mg versus monthly intravenous ibandronate 1 mg in Japanese patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2015;26(11):2685-2693. doi:10.1007/s00198-015-3175-1
82. Bansal N, Katz R, de Boer IH, et al. Influence of estrogen therapy on calcium, phosphorus, and other regulatory hormones in postmenopausal women: the MESA study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4890-4898. doi:10.1210/jc.2013-2286

83. Labos G, Trakakis E, Pliatsika P, et al. Efficacy and safety of DT56a compared to hormone therapy in Greek post-menopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(7):521-526. doi:10.3275/8926
84. Min YK, Lee DY, Choi SJ, Kim JH, Choi D, Yoon BK. Effects of adding alendronate to ongoing hormone therapy on bone mineral density in postmenopausal Korean women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Menopause.* 2013;20(7):761-766. doi:10.1097/GME.0b013e31827b24af
85. Srividhya NB, Singh N, Goel N, Gambhir JK, Rathi V, Rajaram S. Comparison of antiresorptive effect of hormone therapy and ibandronate in postmenopausal osteoporotic women by assessing type I collagen C-telopeptide levels. *Post Reprod Health.* 2015;21(2):48-55. doi:10.1177/2053369115574613
86. Kalder M, Kyvernitakis I, Hars O, Kauka A, Hadji P. Comparison of combined low- dose hormone therapy vs. tibolone in the prevention of bone loss. *Climacteric.* 2016;19(5):471-477. doi:10.1080/13697137.2016.1198313
87. National Osteoporosis Guideline Group. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. 2021
88. Gallagher JC, Shi H, Mirkin S, Chines AA. Changes in bone mineral density are correlated with bone markers and reductions in hot flush severity in postmenopausal women treated with bazedoxifene/conjugated estrogens. *Menopause.* 2013;20(11):1126-1132. doi:10.1097/GME.0b013e31828ac8cc
89. Hadji P, Ryan KA, Yu CR, Mirkin S, Komm BS. CE/BZA effects on bone and quality of life in European postmenopausal women: a pooled analysis. *Climacteric.* 2016;19(5):482-487. doi:10.1080/13697137.2016.1216958
90. Palacios S, de Villiers TJ, Nardone Fde C, et al. Assessment of the safety of long- term bazedoxifene treatment on the reproductive tract in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 7-year, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Maturitas.* 2013;76(1):81-87. doi:10.1016/j.maturitas. 2013.06.008
91. National Institute for Health and Clinical Excellence. Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Appraisal Consultation Document. 2008

92. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):295-303. doi:10.1007/s00198-011-1547-8
93. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):1115-1122. doi:10.1007/s00198-011-1847-z
94. Rabenda V, Reginster JY. Positive impact of compliance to strontium ranelate on the risk of nonvertebral osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2010;21(12):1993-2002. doi:10.1007/s00198-009-1155-z
95. Brown JP, Roux C, Ho PR, et al. Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risedronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate. *Osteoporos Int.* 2014;25(7):1953-1961. doi:10.1007/s00198-014-2692-7
96. 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. *Osteoporos Int.* 2015;26(12):2763-2771. doi:10.1007/s00198-015-3179-x
97. 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. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):71-78. doi:10.1007/s00198-018-4687-2
98. 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. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1855-1864. doi:10.1007/s00198-019-05020-8
99. Kendler DL, Bone HG, Massari F, et al. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos Int.* 2019;30(12):2437-2448. doi:10.1007/s00198-019-05146-9

100. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1723-1732. doi:10.1007/s00198-017-3919-1
101. McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, et al. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2967-2973. doi:10.1007/s00198-017-4140-y
102. Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR. Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):41-47. doi:10.1007/s00198-017-4242-6
103. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, et al. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1- year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *Osteoporos Int.* 2015;26(2):765-774. doi:10.1007/s00198-014-2964-2
104. Tanaka S, Mizutani H, Tsuruya E, Fukuda R, Kuge K, Okubo N. Long-term safety and effectiveness of denosumab in Japanese patients with osteoporosis: 3-year post-marketing surveillance study. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(3):463-473. doi:10.1007/s00774-020-01180-4
105. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161(10):711-723. doi:10.7326/M14-0317
106. 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. *Osteoporos Int.* 2015;26(12):2773-2783. doi:10.1007/s00198-015-3234-7
107. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial [published correction appears in Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):204. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33099-4.] [published correction appears in Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2352. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32944-1.]. *Lancet.* 2018;391(10117):230-240. doi:10.1016/S0140-6736(17)32137-2

108. Nishikawa A, Yoshiki F, Taketsuna M, Kajimoto K, Enomoto H. Safety and effectiveness of daily teriparatide for osteoporosis in patients with severe stages of chronic kidney disease: post hoc analysis of a postmarketing observational study. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1653-1659. Published 2016 Nov 15. doi:10.2147/CIA.S120175
109. Oswald AJ, Berg K, Ralston SH, Riches PL. Long-Term Effects of Teriparatide Followed by Antiresorptive Therapy on Clinical Outcomes in Patients with Severe Spinal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(2):148-155. doi:10.1007/s00223-019-00563-8
110. Cosman F, Nieves JW, Zion M, et al. Daily or Cyclical Teriparatide Treatment in Women With Osteoporosis on no Prior Therapy and Women on Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):2769-2776. doi:10.1210/jc.2015-1715
111. Fujita T, Fukunaga M, Itabashi A, Tsutani K, Nakamura T. Once-Weekly Injection of Low-Dose Teriparatide (28.2 µg) Reduced the Risk of Vertebral Fracture in Patients with Primary Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(2):170-175. doi:10.1007/s00223-013-9777-8
112. Harvey NC, Kanis JA, Odén A, et al. Efficacy of weekly teriparatide does not vary by baseline fracture probability calculated using FRAX. *Osteoporos Int*. 2015;26(9):2347-2353. doi:10.1007/s00198-015-3129-7
113. Harvey NC, Kanis JA, Odén A, et al. FRAX and the effect of teriparatide on vertebral and non-vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2015;26(11):2677-2684. doi:10.1007/s00198-015-3173-3
114. Shiraki M, Ueda S, Sugimoto T, Kuroda T, Nakamura T. Treatment responses with once-weekly teriparatide therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2016;27(10):3057-3062. doi:10.1007/s00198-016-3640-5
115. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, et al. A Phase III Randomized Placebo- Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3183-3193. doi:10.1210/jc.2017-02163
116. Kendler DL, Bone HG, Massari F, et al. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos Int*. 2019;30(12):2437-2448. doi:10.1007/s00198-

117. Nakamura T, Shiraki M, Fukunaga M, et al. Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib administered once weekly on bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis--a double-blind, randomized, dose-finding study. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):367-376. doi:10.1007/s00198-013-2398-2
118. Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, et al. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Odanacatib Fracture Trial [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2015 Nov;26(11):2721. doi: 10.1007/s00198-015-3274-z.]. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):699-712. doi:10.1007/s00198-014-2944-6
119. Hagino H, Uemura Y, Mori S, Sone T, Ohta H, Nakamura T. Risk factors for incident vertebral fractures in osteoporosis pharmacotherapy: a 2-year, prospective, observational study [published correction appears in *J Bone Miner Metab.* 2024 Sep;42(5):616-617. doi: 10.1007/s00774-024-01522-6.]. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(4):668-677. doi:10.1007/s00774-021-01208-3
120. McCarthy J, Davis A. Diagnosis and Management of Vertebral Compression Fractures. *Am Fam Physician.* 2016;94(1):44-50.
121. Hare JD, Walling LL. Constitutive and jasmonate-inducible traits of *Datura wrightii*. *J Chem Ecol.* 2006;32(1):29-47. doi:10.1007/s10886-006-9349-8
122. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, Debiais F, Feron JM, Gauvain 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), <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.02.009>
123. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):305-313. doi:10.1185/03007995.2013.766162
124. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [published correction appears in

- Osteoporos Int. 2022 Oct;33(10):2243. doi: 10.1007/s00198-022-06479-8.]. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049-2102. doi:10.1007/s00198-021-05900-y
125. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [published correction appears in Arch Osteoporos. 2022 May 19;17(1):80. doi: 10.1007/s11657-022-01115-8.]. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):58. Published 2022 Apr 5. doi:10.1007/s11657-022-01061-5
 126. Divittorio G, Jackson KL, Chindalore VL, Welker W, Walker JB. Examining the relationship between bone mineral density and fracture risk reduction during pharmacologic treatment of osteoporosis. *Pharmacotherapy.* 2006;26(1):104- 114. doi:10.1592/phco.2006.26.1.104
 127. Xu W, Xiang C, Wang H, Yuan H, Zhao X, Xiao X. Effect of zoledronic acid therapy on postmenopausal osteoporosis between the Uighur and Han population in Xinjiang: An open-label, long-term safety and efficacy study. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(3):336-341. doi:10.1111/jcpt.12647
 128. Ringe JD, Farahmand P. Improved real-life adherence of 6-monthly denosumab injections due to positive feedback based on rapid 6-month BMD increase and good safety profile. *Rheumatol Int.* 2014;34(5):727-732. doi:10.1007/s00296- 012-2663-2
 129. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest.* 1997;100(6):1475-1480. doi:10.1172/JCI119668
 130. Lambrinoudaki I, Vlachou S, Galapi F, Papadimitriou D, Papadias K. Once-yearly zoledronic acid in the prevention of osteoporotic bone fractures in postmenopausal women. *Clin Interv Aging.* 2008;3(3):445-451. doi:10.2147/cias.2046
 131. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Yavropoulou MP, et al. Comparative Effect of Zoledronate at 6 Versus 18 Months Following Denosumab Discontinuation. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(5):587-594. doi:10.1007/s00223- 020-00785-1
 132. Cosman F, Lewiecki EM, Eastell R, et al. Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024. *J Bone Miner*

133. Hagino H, Tanaka S, Kuroda T, Mori S, Soen S. Achieving osteoporosis treatment target goals with teriparatide or alendronate: sub-analysis of Japanese Osteoporosis Intervention Trial-05 (JOINT-05). *J Bone Miner Metab.* 2024;42(3):382-388. doi:10.1007/s00774-024-01515-5
134. Kamimura M, Nakamura Y, Ikegami S, Uchiyama S, Kato H, Taguchi A. Significant improvement of bone mineral density and bone turnover markers by denosumab therapy in bisphosphonate-unresponsive patients. *Osteoporos Int.* 2017;28(2):559-566. doi:10.1007/s00198-016-3764-7
135. 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;20(1):44-49. doi:10.1016/j.jocd.2016.08.004
136. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2769-2774. doi:10.1007/s00198-012-2093-8
137. Naylor KE, Bradburn M, Paggiosi MA, et al. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density. *Osteoporos Int.* 2018;29(6):1407-1417. doi:10.1007/s00198-018-4460-6
138. Curtis JR, Saag KG, Arora T, et al. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays and Associated Fracture Risk. *Med Care.* 2020;58(5):419-426. doi:10.1097/MLR.0000000000001294
139. Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):705-720. doi:10.1007/s00198-018-4791-3
140. Boskey AL, Spevak L, Ma Y, et al. Insights into the bisphosphonate holiday: a preliminary FTIRI study. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):699-705. doi:10.1007/s00198-017-4324-5