



# Mengupas Seputar Risiko Pengobatan Bifosfonat pada Osteoporosis

Dr. Andrew R. Putranagara, Sp. OG

**K**asus osteoporosis saat ini sangat populer di masyarakat, sehingga begitu banyak tempat yang menyediakan pelayanan deteksi osteoporosis bahkan secara cuma-cuma. Osteoporosis disebabkan oleh efek kumulatif resorpsi tulang yang melebihi pembentukan tulang dan tata laksana farmakologinya meliputi modifikasi gaya hidup serta terapi farmakologis. Modifikasi gaya hidup meliputi asupan kalsium dan vitamin D yang cukup, olahraga, berhenti merokok, edukasi pencegahan jatuh, dan menghindari penggunaan alkohol. Langkah-langkah ini harus disosialisasikan dan diterapkan untuk mengurangi kehilangan massa tulang pada wanita pascamenopaus.

Selain modifikasi gaya hidup, pasien yang berisiko tinggi untuk terjadinya fraktur harus menerima terapi farmakologis.

Bifosfonat oral dianggap sebagai terapi farmakologis lini pertama untuk sebagian besar wanita pascamenopause yang berisiko tinggi fraktur. Para pakar lebih memilih bifosfonat oral sebagai terapi awal berdasarkan data kemanjuran, biaya, dan ketersediaan data efek jangka panjang.

Untuk pasien dengan kontra-indikasi bifosfonat oral (misalnya akalasia, striktur esofagus, varises esofagus, Barrett's esofagus), intoleransi gastrointestinal (GI) terhadap bifosfonat oral, atau ketidakmampuan untuk mengikuti dosis yang ditetapkan (misalnya, posisi tegak selama minimal 30 menit), maka formulasi bifosfonat intravena

(IV) menjadi indikasi utama.

Artikel ini akan membahas khusus mengenai efek jangka panjang terapi bifosfonat serta rekomendasi terakhir yang dianjurkan oleh para pakar osteoporosis.

## Risiko Spesifik Bisfosfonat Oral

### 1. Gastrointestinal

Refluks, Esofagitis, tukak lambung

Efek samping gastrointestinal (refluks, esofagitis, tukak lambung) adalah alasan utama intoleransi bifosfonat oral.<sup>1</sup> Efek samping dikaitkan dengan efek lokal bifosfonat oral pada esofagus dan/atau mukosa lambung. Insiden efek samping ini sangat rendah jika instruksi penggunaan diikuti dengan tepat.<sup>2</sup>

Bifosfonat oral tidak boleh digunakan pada pasien dengan gangguan esofagus (misalnya akalasia, striktur esofagus, esofagus Barrett, varises esofagus) atau ketidakmampuan untuk mengikuti persyaratan dosis (misalnya seperti tetap tegak selama setidaknya 30 hingga 60 menit). Bifosfonat oral juga harus dihindari setelah beberapa jenis operasi bariatrik di mana terdapat anastomosis dalam saluran Gastrointestinal (misalnya, *bypass* lambung Roux-en-Y).

Beberapa alternatif lain adalah:

### ---Alendronat

Dalam uji klinis, insiden gangguan gastrointestinal pada wanita yang menerima alendronat setiap hari atau satu kali/minggu<sup>3</sup> tidak berbeda dari mereka yang menerima plasebo. Namun, esofagitis dan



tukak esofagus dapat terjadi, sampai dengan diperlukannya rawat inap<sup>4</sup>. Risiko dapat dipotensiasi dengan penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) bersamaan.<sup>5</sup>

### ---Risendronat

Risiko efek samping gastrointestinal dengan penggunaan risendronat rendah, meskipun pada pasien dengan riwayat gejala gastrointestinal.

- Dalam uji klinis, kejadian efek samping GI tidak berbeda dengan plasebo.
- Dalam analisis gabungan dari sembilan uji klinis yang mencakup 10.068 pasien yang secara acak diberikan risendronat (5 mg/hari) atau plasebo berdurasi sampai tiga tahun, efek samping saluran gastrointestinal tidak berbeda antara kedua kelompok (masing-masing 29,8 dan 29,6 persen).<sup>6</sup>

Formulasi risendronat salut enterik dan lepas lambat dapat menyebabkan efek samping gastrointestinal lebih tinggi daripada risendronat 5 mg/hari. Dalam sebuah uji coba yang membandingkan risendronat salut enterik, lepas lambat (35 mg tiap minggu) dibandingkan dengan risendronat harian (5 mg) didapatkan angka kejadian diare 8,8% berbanding 4,9%, dan nyeri perut 5,2% berbanding 2,9% yang artinya terjadi sedikit peningkatan.<sup>6</sup>

### ---Risendronat vs Alendronat

Meskipun dalam praktik klinis risendronat memiliki memiliki efek samping GI yang lebih rendah dibandingkan dengan alendronat, dalam uji klinis acak berdurasi satu-dua tahun yang secara langsung membandingkan efek risendronat sekali seminggu dibandingkan dengan alendronat terhadap kepadatan tulang, tidak didapatkan perbedaan dalam insiden efek samping GI (23% dan 25%).<sup>7</sup>

Selain itu, dalam studi populasi yang meneliti efek samping GI pada 10.416 pengguna baru alendronat oral mingguan atau risendronat, tidak didapatkan perbedaan signifikan pada tingkat rawat inap oleh karena perdarahan saluran cerna bagian atas

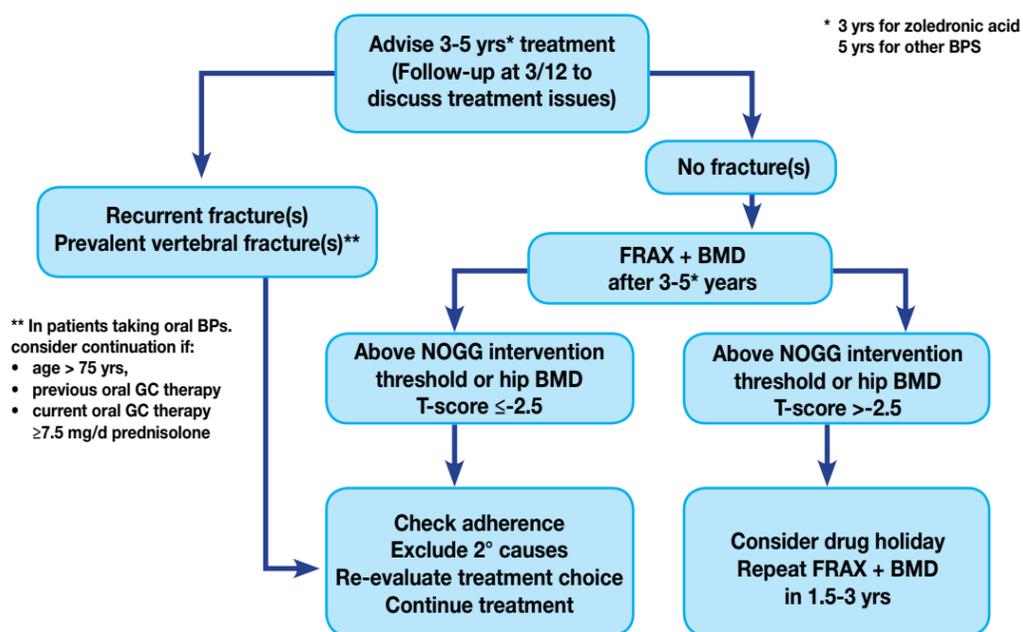
dengan rerata 88 hari terapi. Selain itu, tidak didapatkan perbedaan dalam diagnosis penyakit saluran cerna (refluks, gastritis, penyakit ulkus peptikum), gejala GI (mual, muntah, dispepsia, nyeri perut), prosedur saluran cerna bagian atas, atau penggunaan inhibitor pompa proton/antagonis reseptor-H2 antara kedua kelompok.<sup>8</sup>

### 2. Kanker Esofagus

Dari tahun 1995 hingga 2009, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) menerima laporan dari 34 pasien dengan diagnosis kanker esofagus saat menggunakan alendronat. Selain itu, 34 pasien dari Eropa dan Jepang dilaporkan menderita kanker esofagus setelah menggunakan bifosfonat.<sup>9</sup> Hasil dari meta-analisis studi observasional didapatkan hasil yang tidak konsisten.<sup>10</sup> Laporan yang menggunakan data dari register nasional Eropa dan catatan penerima Medicare di Amerika Serikat belum menunjukkan peningkatan risiko kanker esofagus di antara individu dengan osteoporosis atau patah tulang yang menerima bifosfonat oral dibandingkan dengan pasien tanpa terapi bifosfonat.<sup>11</sup>

Studi kasus-kontrol selanjutnya terus melaporkan temuan yang saling bertentangan.<sup>12</sup> Perbedaan dalam temuan dapat dijelaskan oleh perbedaan dalam desain penelitian dan durasi tindak lanjut. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi atau membantah hubungan potensial antara kanker kerongkongan dengan berbagai jenis dan formulasi bifosfonat. Pada kenyataannya, alas an adanya asosisasi potensial kanker kerongkongan dengan bifosfonat masih belum dipahami, meskipun bahan kristal yang mirip dengan alendronat telah diidentifikasi dalam biopsi pasien dengan esofagitis erosif, dimana hal ini menunjukkan

**Gambar 1. Algoritma tata laksana monitoring terapi bifosfonat jangka panjang pada perempuan pascamenopaus**



\*\* In patients taking oral BPs, consider continuation if:

- age > 75 yrs,
- previous oral GC therapy
- current oral GC therapy ≥7.5 mg/d prednisolone

BPs – bisphosphonates  
GCs – glucocorticoids

Compstone et al 2017

kemungkinan penyebab mekanisme peradangan kronis.<sup>13</sup>

**Risiko Spesifik Bisfosfonat Intravena**

**1. Gejala flu**

Bisfosfonat intravena (IV) sering dikaitkan dengan reaksi akut dalam 24 hingga 72 jam pascapemberian yang ditandai dengan demam ringan, mialgia, dan arthralgia. Pengobatan dengan antipiretik (ibuprofen atau asetaminofen) akan memperbaiki dan menurunkan rekurensi gejala setelah dosis berikutnya.

Dalam hasil studi *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON)*, efek samping yang paling umum dilaporkan adalah demam, gejala flu, mialgia, sakit kepala, dan arthralgia, yang terjadi dalam tiga hari setelah dosis pertama pada 32 persen individu dalam kelompok asam zoledronat.<sup>14</sup>

**Risiko yang Dimiliki Bisfosfonat oral dan intravena**

**1. Hipokalsemia**

Bisfosfonat oral dan intravena (IV) dapat menyebabkan hipokalsemia transien, tetapi lebih sering pada IV daripada pemberian oral. Risiko hipokalsemia lebih tinggi dengan durasi lebih lama pada pasien dalam keadaan hipoparatiroidisme, defisiensi vitamin D, atau asupan kalsium yang tidak adekuat.<sup>15</sup>

Dalam hasil studi HORIZON, hipokalsemia (kalsium <8,3 mg/dL [2,075 mmol/L]) terjadi lebih sering dengan asam zoledronat IV dibandingkan dengan plasebo (1,3% berbanding 0,02%).<sup>14</sup> Hipokalsemia tercatat 9 hingga 11 hari setelah dosis diberikan dan dilaporkan bersifat transien dan asimtomatik. Semua pasien dalam studi ini menerima asupan kalsium dan vitamin D harian.

**2. Nyeri Muskuloskeletal**

Meskipun jarang, beberapa pasien telah mengalami nyeri muskuloskeletal berat (tulang, sendi, dan/atau nyeri otot) dalam beberapa hari, bulan, atau tahun setelah memulai terapi bisfosfonat, dan gejala tidak selalu hilang sepenuhnya meskipun terapi telah dihentikan.<sup>16</sup>

**3. Ginjal**

Bisfosfonat tidak dianjurkan untuk digunakan pada pasien dengan *creatinine clearance* <30 mL/menit

(risedronat, ibandronat) hingga 35 mL/menit (alendronat, asam zoledronat). Terdapat laporan kasus kerusakan ginjal dan gagal ginjal akut setelah pemberian asam zoledronat, terutama pada pasien dengan multiple myeloma dan juga jarang terjadi pada pasien yang dirawat karena osteoporosis serta pasien yang menerima terapi diuretik. Sebelum diberikan asam zoledronat IV, dokter harus mengukur kreatinin serum dan memastikan bahwa pasien terhidrasi adekuat. Asam zoledronat IV harus diberikan selama minimal 30 menit.

**4. Mata**

Efek samping mata termasuk rasa sakit, penglihatan kabur, konjungtivitis, uveitis, dan skleritis telah dilaporkan pada sebagian besar bisfosfonat. Namun, komplikasi ini tampaknya jarang terjadi.<sup>17</sup>

**5. Fibrilasi Atrium**

Bisfosfonat secara umum tidak dikaitkan dengan aritmia atrium. Namun, dalam HORIZON *Pivotal Fracture Trial*, jumlah pasien yang mengalami aritmia, termasuk atrial fibrilasi serius (AF), lebih besar pada asam zoledronat dibandingkan dengan kelompok plasebo (1,3% berbanding 0,5%). Sebaliknya, peningkatan aritmia atrium tidak terlihat dalam HORIZON *Recurrent Fracture Trial*, yang mencakup individu yang lebih tua dengan dosis identik. Selain itu, peningkatan AF tidak dicatat dalam studi HORIZON *Pivotal Fracture Extension*.<sup>18</sup> Hipokalsemia sebagai efek samping mungkin terkait dengan AF. Namun, sebagian besar kasus terjadi lebih dari 30 hari setelah pemberian, dan fase akut hipokalsemia masih belum terbukti memiliki hubungan dengan risiko AF.<sup>19</sup>

**6. Osteonekrosis Rahang (ONJ)**

Osteonekrosis rahang (ONJ, atau nekrosis avaskular rahang), sering dikaitkan dengan nyeri, edema, infeksi lokal, dan fraktur patologis rahang, merupakan komplikasi yang jarang terjadi dalam terapi bisfosfonat. Terapi bisfosfonat harus dihentikan ketika kasus ini terjadi.<sup>20</sup>

Meskipun sebagian besar kasus terjadi pada pasien kanker atau pada pasien dengan imunitas menurun (terutama multiple myeloma dan kanker payudara stadium lanjut) yang dirawat dengan bisfosfonat IV dosis tinggi. Diperkirakan bahwa risiko ONJ adalah berkisar 1 dalam

10.000 hingga 1 dalam 100.000 pasien per tahun pada pasien yang memakai bisfosfonat oral untuk osteoporosis (20).

**7. Fraktur femur atipikal**

Fraktur femur atipikal merupakan komplikasi yang jarang dari terapi bisfosfonat kronis (median durasi terapi tujuh tahun). Pengobatan osteoporosis dengan bisfosfonat hingga lima tahun biasanya tidak terkait dengan fraktur atipikal dan bukan alasan untuk menunda terapi bisfosfonat pada wanita osteoporosis yang berisiko tinggi untuk patah tulang.<sup>21</sup>

Bisfosfonat menghambat resorpsi tulang dengan menekan aktivitas osteoklas. Meskipun data uji klinis jelas mendukung efek menguntungkan dari bisfosfonat pada pencegahan patah tulang oleh karena osteoporosis, terdapat pemahaman teoritis bahwa terapi yang berkepanjangan dapat menyebabkan supresi berlebih *turnover* tulang ("tulang beku") dan peningkatan kerapuhan kerangka.<sup>22</sup>

**Rekomendasi Durasi dan Monitoring Terapi Bisfosfonat<sup>23</sup>**

Berdasarkan data di atas, terapi bisfosfonat lebih dari 3-5 tahun (3

tahun untuk asam zoledronat dan 5 tahun untuk alendronat, ibandronat, dan risedronat) umumnya dapat direkomendasikan sebagai berikut:

Usia ≥75 tahun

- Riwayat fraktur tulang panggul atau tulang belakang
- Munculnya fraktur baru dalam terapi bisfosfonat
- Dalam pengobatan kortikosteroid oral (prednisolon ≥7,5 mg/hari atau dosis ekuivalennya)

jika terapi bisfosfonat telah dihentikan, risiko fraktur harus dinilai ulang pada:

- Setelah timbulnya fraktur baru
- Jika tidak ada fraktur baru setelah 18 bulan-3 tahun.

Tinjauan ulang terapi harus dilakukan setelah 5 tahun pengobatan dengan alendronat, risedronat atau ibandronat dan setelah 3 tahun terapi dengan asam zoledronat:

- Penilaian ulang risiko fraktur dengan *Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)* atau *Bone Mineral Density (BMD)* leher femur.
- Jika penanda biokimia dari *turnover* tulang mengindikasikan relaps dari *turnover* tulang tersupresi dan BMD telah menurun setelah penghentian obat, harus mempertimbangkan terapi bisfosfonat lanjutan.
- Belum ada data pada durasi terapi ≥10 tahun sehingga tata laksana populasi pasien ini harus individualisasi. **MD**

**Daftar Pustaka**

1. Reid IR. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review of their contribution and controversies. *Skeletal Radiol.* 2011;40(9):1191-6.
2. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1437-43.
3. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, Smith M, Petruschke R, Wang L, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(10):1044-52.
4. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1016-21.
5. Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. *Arch Intern Med.* 2001;161(1):107-10.
6. Daftar pustaka lengkap ada pada redaksi



**The 17<sup>th</sup> Scientific Respiratory Medicine Meeting**  
**PIPRA 2020**  
 (Pertemuan Ilmiah Pulmonologi & Kedokteran Respirasi)

**Facing The New Era Revolution of Pulmonary and Respiratory Medicine**  
**Borobudur Hotel, February 16 - 22, 2020**

**TOPICS**

- Asthma, COPD and ACOS
- Interstitial Lung Disease
- Interventional Pulmonology
- Lung Cancer
- Lung Function
- Lung Mycosis
- Occupational Lung Diseases
- Obstructive Sleep Apnea
- Pneumonia
- Pulmonary Hypertension
- Respiratory Critical Care
- Sepsis
- Smoking Cessation
- Tuberculosis
- etc

**Postgraduate Course**

No	Event	Date	Course Fee
1	Basic Science and Update Management of Lung Cancer (2 days)	February 19-20, 2020	IDR 5.000.000,-
2	Comprehensive Management of TB with Special Condition (2 days)	February 19-20, 2020	IDR 5.000.000,-
3	Interstitial Lung Disease	February 20, 2020	IDR 2.500.000,-
4	HRCT Course for Pulmonologist	February 20, 2020	IDR 2.500.000,-

**Workshop**

No	Event	Date	Course Fee
1	The 4 <sup>th</sup> Indonesia Asian Intensive Reading of Radiograph for Pneumoconioses According to ILO Classification (3 days)	February 16-18, 2020	IDR 7.500.000,-
2	Pulmonary Emergency and Respiratory Life Support (PEARLS)	February 20, 2020	IDR 3.000.000,-
3	Interventional Pulmonology (Bronchoscopy and Pleural Procedures)	February 20, 2020	IDR 4.000.000,-
4	Obstructive Lung Disease	February 20, 2020	IDR 2.000.000,-

**Symposium, February 21-22, 2020**

No	Category	Early (Until January 31, 2020)	Late (After January 31, 2020)
1	Specialist	IDR 1.750.000,-	IDR 2.500.000,-
2	General Practitioner/Resident/Medical Student/Nurse	IDR 1.000.000,-	IDR 1.500.000,-

**METHOD OF PAYMENT**  
 Koperasi Bersama Kesehatan Respirasi  
 Bank Mandiri KK Jakarta RS Persahabatan  
 ACC No. 006-00-0995702-2

Secretariat  
 Contact Person : (Narti, Zaenal, April)  
 Phone/Fax : +62-21-47869389, 4705684  
 Whatsapp : +62 813-8506-9844  
 Email : pipkrapar@gmail.com  
 Website : www.pulmo-ui.com/index.php/pipkra

**Call for Abstract**  
 Free Paper and Poster Presentation  
 Submission Before January 17, 2020

**Supported by :**  
 Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia - Persahabatan Hospital



“Pasien dalam terapi bisfosfonat harus mengonsumsi suplemen kalsium dan vitamin D. Namun, suplemen kalsium dapat mengganggu penyerapan bisfosfonat, sehingga direkomendasikan minimal satu jam setelah konsumsi bisfosfonat oral.”