

**LITERATURE REVIEW:  
PERUBAHAN BONE MINERAL DENSITY PADA  
PASIEN OSTEOPOROSIS SETELAH PEMBERIAN RISEDRONATE**

**Chantia Ningrum<sup>1</sup>, Meldy Muzada Elfa<sup>2</sup>, Lena Rosida<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,  
Banjarmasin

<sup>2</sup>Departemen Penyakit Dalam RSUD Ulin Banjarmasin.

<sup>3</sup>Divisi Histologi Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

Email korespondensi: [chantia.ningrum@gmail.com](mailto:chantia.ningrum@gmail.com)

**Abstract:** *Bone mineral density (BMD) in osteoporosis can be maintained by inhibiting osteoclast activity and stimulating apoptosis by administering risedronate. Risedronate is an antiresorptive agent for prevention and treatment of osteoporosis. Writing this literature review aims to summarize changes in BMD in osteoporosis patients after administration of risedronate. Writing is done by analyzing the literature related to the search results databases of medical journals, namely PubMed – MEDLINE and Google Scholar. Articles included in English and Indonesian and published in 2010-2020. There are 17 articles used in this literature review. Risedronate can increase changes in BMD in some parts of the bone, but there are also parts of the bone that have decreased BMD. The difference in changes in other bone sites is influenced by patient characteristics in treatment adherence. Further research is needed to determine changes in BMD in osteoporosis patients after administration of the risedronate.*

**Keywords:** *risedronate, bone mineral density, osteoporosis, therapy*

**Abstrak:** *Bone mineral density (BMD) pada osteoporosis dapat dipertahankan dengan cara menghambat aktivitas osteoklas dan memacu apoptosis dengan pemberian risedronate. Risedronate adalah salah satu agen antiresorptive sebagai pencegahan dan pengobatan osteoporosis. Penulisan literature review ini bertujuan untuk merangkum perubahan BMD pada pasien osteoporosis setelah pemberian risedronate. Penulisan dilakukan dengan menganalisis literature terkait yang didapatkan dari hasil pencarian database jurnal kedokteran, yaitu PubMed–MEDLINE dan Google Scholar. Artikel yang disertakan menggunakan Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia serta dipublikasikan pada tahun 2010-2020. Sebanyak 17 artikel disertakan pada literature review ini. Risedronate dapat meningkatkan perubahan BMD di beberapa bagian tulang, namun ada juga bagian tulang yang mengalami penurunan BMD. Perbedaan perubahan pada bagian-bagian tulang lainnya dipengaruhi dari karakteristik pasien dalam kepatuhan berobat. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui perubahan BMD pada pasien osteoporosis setelah pemberian risedronate tersebut.*

**Kata-kata kunci:** *risedronate, densitas mineral tulang, osteoporosis, terapi*

## PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan penyakit tulang dengan ditandainya menurun massa tulang (kepadatan tulang) serta ada perubahan mikrostruktural pada jaringan tulang sehingga menyebabkan mudahnya risiko terjadi patah tulang. Penyebab osteoporosis terjadi akibat kerja osteoklas sebagai sel pembongkar melebihi kerja *osteoblast* sebagai sel pembangun, maka kepadatan tulang menjadi berkurang dan akhirnya patah.<sup>1,2</sup>

Mengutip data dari *World Health Organization* (WHO) bahwa sekitar 200 juta orang yang menderita osteoporosis di seluruh dunia. Menurut Riset Kesehatan Dasar 2015 prevalensi pada perempuan meningkat seiring dengan bertambahnya usia yang membuat massa densitas tulang turun. Sedangkan pada laki-laki prevalensi juga meningkat seiring dengan bertambah usia, namun tidak sebesar prevalensi yang terjadi pada perempuan.<sup>3</sup>

Gold standard pemeriksaan osteoporosis dengan mengukur kekuatan dan ketangguhan tulang yang disebut dengan *bone mineral density* (BMD) dengan menggunakan *Dual-energy X-ray Absorptiometry* (DEXA). Hasil DEXA akan dinyatakan dalam hasil *T-score*, yang dinilai dengan melihat perbedaan BMD dari hasil pengukuran nilai rata-rata BMD puncak. Berdasarkan WHO yang mengkategorikan berat ringannya kriteria yang sudah diterima oleh seluruh dunia. Bila *T-score*  $\leq -2,5$  dikatakan sebagai osteoporosis.<sup>1,2,3</sup>

Pengobatan lini pertama untuk osteoporosis yaitu golongan bisfosfonat. Berdasarkan keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/813/2019 tentang formularium nasional yang terdaftar dalam badan penyelenggara jaminan sosial (BPJS) bisfosfonat yang diberikan berupa risedronate. Mekanisme kerja bisfosfonat dengan menghambat aktivitas osteoklas. Setelah memulai pengobatan komponen penting dari setiap penatalaksanaan osteoporosis adalah pemantauan dan tindak lanjut berkala untuk memastikan bahwa penatalaksanaan yang

dilakukan bekerja dengan efektif. Direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan *Dual-Energy X-ray Absorptiometry* (DEXA) untuk melihat kepadatan tulang pada penderita osteoporosis.<sup>1,4,5</sup>

### Perubahan Peningkatan Bone Mineral Density pada Osteoporosis setelah Pemberian Risedronate

Osteoporosis merupakan keadaan terjadinya penurunan *bone mineral density* (BMD) dan kualitas tulang sehingga predisposisi tulang rapuh dan berisiko patah tulang menjadi meningkat. Ketidakseimbangan saat *bone remodelling*, terjadi karena kecepatan perombakan tulang oleh osteoklas melebihi dari pembentukan tulang oleh *osteoblast* sehingga menyebabkan osteoporosis. Pengobatan lini pertama untuk osteoporosis berupa bisfosfonat salah satunya risedronate. Obat ini bekerja mempengaruhi jalur interseluler spesifik pada osteoklas. Secara spesifik, terjadi pengikatan hidroksiapatit dan menghambat resorpsi tulang oleh osteoklas. Maka dengan dihambatnya osteoklas ketidakseimbangan pada *bone remodelling* dapat diperbaiki. Dalam hal ini, perbaikan *bone remodelling* akan mempengaruhi *bone mineral density*. Pengukuran *bone mineral density* digunakan dalam skrining dan diagnosis osteoporosis. Berdasarkan artikel-artikel yang ditemukan menyatakan bahwa terdapat hubungan pemberian risedronate dengan BMD pada pasien osteoporosis. Dengan kata lain, terapi risedronate mempengaruhi respon terhadap *bone mineral density*.<sup>6,7,8</sup>

Berdasarkan artikel didapatkan 16 dari 17 artikel mengatakan terdapat perubahan peningkatan *bone mineral density* (BMD) setelah pemberian risedronate. Hernandez-Lopez *et al* mengatakan pada pasien yang menerima terapi selama lebih dari 18 bulan meningkatkan risiko perubahan penurunan BMD. Menurut Takakuwa *et al*, jangka waktu setelah 5 tahun terapi menyebabkan perubahan penurunan BMD. Pemberian risedronate efikasinya terhadap BMD dipengaruhi oleh jangka waktu pemberian,

dosis, dan kepatuhan terapi dalam meningkatkan perubahan BMD. Berdasarkan beberapa artikel-artikel yang didapatkan perubahan-perubahan peningkatan yang terjadi setelah pemberian risedronate dan dilakukan pemeriksaan *bone mineral density* (BMD) ditemukan pada penelitian terdapat pada tulang-tulang yaitu, tulang belakang, *total hip*, *femoral neck*, *trochanter*, *total femur*, *ward triangle*, *lumbar spine L2*, *lumbar spine L3*, dan *lumbar spine L4*. Bagian tulang tersebut mengalami peningkatan yang signifikan terhadap perubahan BMD.<sup>7-10</sup>

Berdasarkan penelitian oleh Yunita *et al* menyebutkan bahwa terjadi perubahan *bone mineral density* (BMD) dengan pemberian obat dari rentang waktu 2013-2017, didapatkan untuk pemberian natrium risedronate 35 mg terjadi persentase peningkatan perubahan BMD di *femoral neck* 0,37%, *ward triangle* 11,92%, *g. trochanter* 5,17%, *lumbar spine L2* 2,17%, *lumbar spine L3* 6,79%, *lumbar spine L4* 3,25% dan untuk *lumbar spine L1* terjadi penurunan -2,78%. Untuk natrium risedronate 150 mg persentase peningkatan perubahan skor BMD di bagian *ward triangle* 15,58% dan L4 9,91% untuk perubahan penurunan pada *femoral neck* -6,55%, *g. trochanter* -1,70%, *spine L1* -19,45%, dan *spine L2* -21,09%.<sup>8</sup>

Menurut penelitian oleh Hernandez-Lopez *et al*, pada pemberian risedronate dan vitamin D bulanan menunjukkan peningkatan signifikan *bone mineral density* (BMD) (*Mean of the T-score value* (densitometri ketiga) = -2,5 SD = 0,83) dibandingkan dengan nilai *baseline* (*Mean of baseline T-score* = -3,33 SD = 0,72). Perbedaan rata-rata antara kedua nilai adalah 0,82 unit (95% CI 0,80-0,83, nilai  $p < 0,001$ ) dan perbedaan tersebut lebih jelas pada pasien dengan osteoporosis. Selain itu, 13.926 pasien (94,6%, dengan 95% CI 94,2-95,0) meningkatkan skor BMD mereka dan 795 (5,4%, dengan 95% CI 5,0-5,8) tidak menunjukkan perbaikan dari klinis kondisi sebelumnya (262 pasien tanpa perubahan skor-T mereka nilai-nilai;

33,0%, dengan 95% CI 29,6-36,4, dan 533 pasien dengan penurunan BMD; 67,0%, dengan 95% CI 63,6-70,4).<sup>9</sup>

Berdasarkan penelitian Takakuwa *et al*, *bone mineral density* (BMD) tulang belakang lumbal meningkat secara signifikan selama tahun pertama pengobatan dan terus meningkat setelahnya selama 5 tahun. Peningkatan rata-rata dari awal 4,08% setelah 1 tahun, tahun ke-2 (4,85%), tahun ke-3 (5,04%), tahun ke-4 (6,34%), dan tahun ke-5 pengobatan 6,55%. Rata-rata BMD leher *femur* kanan meningkat secara signifikan dari *baseline* selama 3 tahun pertama (masing-masing 0,83% setelah 1 tahun, tahun ke-2 1,40%, dan 3 tahun pengobatan 1,97%), menurun menjadi 1,13% setelah 4 tahun, dan mencapai level dasar pada 5 tahun. Hasil serupa diperoleh untuk BMD leher *femur* kiri. Rata-rata BMD dari total pinggul kanan juga meningkat secara signifikan dari *baseline* selama 2 tahun pertama (masing-masing 1,14% dan 1,64% setelah 1 dan 2 tahun pengobatan); peningkatan tersebut menurun menjadi 0,85% setelah 3 tahun, 0,51% setelah 4 tahun, dan -1,37% setelah 5 tahun. Penurunan setelah 5 tahun secara statistik signifikan. Rata-rata BMD dari total pinggul kiri mengikuti perjalanan waktu yang serupa dengan total pinggul kanan dalam hal itu meningkat secara signifikan dari *baseline* selama 2 tahun pertama (masing-masing 1,17% dan 1,45% setelah 1 dan 2 tahun), kemudian menurun menjadi 0,57% setelah 3 tahun, 0,30% setelah 4 tahun, dan -1,02% 5 tahun, meskipun BMD setelah 5 tahun tidak berbeda secara signifikan dari *baseline*. BMD tulang belakang lumbal rata-rata meningkat sebesar 6,6% pada 5 tahun, sedangkan BMD dari leher *femoralis* dan pinggul total tidak berbeda dari *baseline*, dengan pengecualian dari total pinggul kanan.<sup>10</sup>

Hasil dari artikel yang ditemukan mempunyai hasil yang hampir serupa dengan dosis risedronate mulai dari 5 mg harian, dosis 35 mg mingguan, dosis 75 mg bulanan, dan dosis 150 mg bulanan. Rata-rata terjadi persentase peningkatan peru-

bahan *bone mineral density* (BMD) di tulang belakang dan total pinggul namun di beberapa penelitian yang dilakukan oleh McClung *et al* juga menjelaskan terjadi penurunan persentase perubahan BMD setelah 24 bulan pemberian namun ada juga yang mengalami peningkatan. Persen perubahan pada dosis 35 mg dari *baseline* pada BMD tulang belakang lumbal adalah 3,3% (2,89% menjadi 3,72%) pada kelompok mingguan DR FB dan 3,1% (2,66% menjadi 3,47%) pada kelompok harian 5 mg IR menunjukkan kedua kelompok mengalami peningkatan yang signifikan dari *baseline* pada BMD tulang belakang lumbal. Peningkatan yang signifikan dari *baseline* di BMD di pinggul (*femur* proksimal total, leher *femoralis*, *trochanter femoralis*) diamati pada minggu ke-26 dan 52 dan di semua kelompok perlakuan. Seperti kasus BMD tulang belakang lumbal, tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara salah satu dari regimen mingguan DR dan regimen harian IR pada titik waktu manapun untuk total *femur* proksimal dan *trochanter femoralis*. Persen perubahan rata-rata pada 24 bulan (95% CI) adalah 3,9% (3,43 sampai 4,42%) untuk kelompok harian 5 mg dan 4,2% (3,68 sampai 4,65%) untuk kelompok 150-mg sekali sebulan. Peningkatan yang signifikan dari *baseline* pada BMD diamati pada 6, 12, dan 24 bulan pada kedua kelompok perlakuan. Untuk risedronate 75 mg meningkatkan BMD tulang belakang lumbal pada bulan 12, dan hasilnya menunjukkan bahwa regimen dosis 2CDM 75 mg tidak lebih rendah dari regimen dosis harian 5 mg (perbedaan pengobatan 0,21; 95 % CI -0,19 hingga 0,62). BMD tulang belakang lumbal pada bulan 24 meningkat pada kedua kelompok perlakuan:  $4,2 \pm 0,19$  dan  $4,3 \pm 0,19\%$  masing-masing pada kelompok 75 mg 2CDM dan 5 mg setiap hari, dan pada titik akhir:  $4,1 \pm 0,18$  dan  $4,2 \pm 0,18\%$ .<sup>11-14</sup>

Berdasarkan penelitian oleh Gu Jie-Mei *et al*, terdapat perubahan dari *baseline* pada *bone mineral density* (BMD) tulang belakang lumbal secara statistik signifikan pada kedua kelompok perlakuan. Dalam

analisis *per-protocol set* (PPS), rata-rata persen perubahan selama 12 bulan (95% CI) adalah 4,87% (3,92% -5,81%) pada kelompok 35 mg per minggu dan 4,35% (3,31% -5,39%) pada kelompok 5 mg harian. Persentase rata-rata perubahan dari *baseline* pada BMD leher *femur* juga signifikan secara statistik pada kedua kelompok perlakuan; dalam analisis PPS, persentase perubahan rata-rata pada 12 bulan (95% CI) adalah 1,67% (0,79% -2,55%) pada kelompok 35 mg per minggu dan 2,74% (1,97% -3,51%) pada kelompok 5 mg harian. Persen rata-rata perubahan dari *baseline* pada total BMD pinggul secara statistik signifikan pada kedua kelompok perlakuan; dalam analisis PPS, persentase perubahan rata-rata pada 12 bulan (95% CI) adalah 2,07% (1,38% -2,76%) pada kelompok 35 mg per minggu dan 2,26% (1,54% - 2,97%) pada kelompok 5 mg harian.<sup>15</sup>

Menurut penelitian oleh Hagino H *et al*, rata-rata persentase perubahan standar deviasi (SD) dari *baseline* di (L2-L4) *bone mineral density* (BMD) dengan *per-protocol set* selama 6 bulan pada kelompok pengobatan 2,5 mg sekali sehari dan 75 mg sekali sebulan masing-masing adalah 5,01 (3,62)% dan 4,67 (4,16)%, dan pada 12 bulan adalah 5,81 (4,02)% dan 6,11 (4,50)%. Rata-rata persen perubahan (SD) dari *baseline* di *lumbar spine* (L2-L4) BMD pada akhir penelitian dengan *full analysis set* adalah 5,69 (4,00)% pada kelompok 2,5 mg sekali sehari dan 5,98 (4,54)% pada kelompok 75 mg kelompok sekali sebulan. Data ini menunjukkan bahwa persentase perubahan rata-rata dari *baseline* di (L2-L4) BMD meningkat dengan jumlah yang sama di dua kelompok pengobatan selama studi 12 bulan ini. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Eastell *et al* menjelaskan bahwa pemberian selama 52 minggu, persentase perubahan BMD pada pinggul dan tulang belakang masing-masing dikelompokkan menjadi persentase perubahan BMD  $\leq 3\%$  dan  $> 3\%$ .<sup>16,17</sup>

Berdasarkan hasil penelitian Mawatari *et al*, setelah pengobatan dengan risedronate, *lumbar spine* (LS) pada *bone*

*mineral density* (BMD) meningkat secara signifikan dibandingkan dengan *baseline* ( $5.62 \pm 4.33\%$ ,  $p < 0,0001$ ) dan pada penelitian kedua secara keseluruhan, rata-rata kenaikan persentase BMD adalah  $5,82\% \pm 4,29\%$ , dan rata-rata kenaikan BMD adalah  $0,0366 \pm 0,0264 \text{ g / cm}^2$  terjadi kenaikan yang cukup signifikan. Penelitian oleh Lee *et al* untuk kelompok respon risedronate dari kepadatan mineral tulang di total *femur* pada kelompok perubahan peningkatan dengan  $\geq 3\%$  terdapat 35 (40,23), kelompok 0-3% terdapat 33 (37,93), dan kelompok yang mengalami penurunan 19 (21,84). Perubahan BMD di *lumbar spine* L1-4 kelompok perubahan peningkatan dengan  $\geq 3\%$  terdapat 51 (58,62), kelompok 0-3% terdapat 19 (21,84) dan kelompok yang mengalami penurunan 17 (19,54). BMD pada leher *femur* kelompok perubahan peningkatan dengan  $\geq 3\%$  terdapat 36 (41,38), kelompok 0-3% terdapat 20 (22,99), dan kelompok yang mengalami penurunan 31 (35,63).<sup>18,19,20</sup>

Penelitian oleh Chen *et al*, risedronate meningkatkan *bone mineral density* (BMD) di *lumbar spine* (10.33, 8.68–12.01) pemberian risedronate berada di urutan ke-4 dari terapi yang diberikan (zoledronic, risedronate + teriparatide, alendronate, risedronate, teriparatide, *strontium ranelate*, ibandronate, *hormone* paratiroid, *al-facalcidol*, dan *placebo*) dalam meningkatkan BMD pada *lumbar spine* (LS). Dari penelitian Nakamura T *et al*, pada 3 tahun, rata-rata perubahan relatif dari nilai dasar BMD untuk kelompok risedronate adalah 7,6% untuk tulang belakang *lumbar* dan 2,0% untuk total pinggul. Nilai pada *trochanter* adalah 3,1%, dan pada leher *femur* adalah 2,2%.<sup>21,22</sup>

Berdasarkan artikel ditulis oleh Giusti *et al*, pengobatan risedronate secara signifikan mengurangi risiko patah tulang belakang baru (61%) dan bukan tulang belakang (45%) selama 2 tahun pengobatan, dan secara signifikan meningkatkan *bone mineral density* (BMD) di tulang belakang *lumbar*, leher *femoralis*, dan

pinggul total. Pada artikel Nuti R menjelaskan pada osteoporosis *postmenopause*, banyak penelitian acak terkontrol dan tersamar ganda telah membuktikan kemampuan risedronate untuk meningkatkan kepadatan mineral tulang (BMD). Risedronate telah terbukti efektif bahkan pada osteoporosis pada pria. Kelompok yang terdiri dari 316 pria yang menderita osteoporosis primitif dan sekunder, obat tersebut menghasilkan peningkatan BMD *lumbar* dan *femoralis* masing-masing 6,6 vs 2,2% dan 4,4 vs 0,4% setelah 2 tahun, dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>23,24</sup>

## PENUTUP

Kesimpulan dari *literature review* ini berdasarkan artikel-artikel yang berkaitan mengenai perubahan *bone mineral density* (BMD) pada pasien osteoporosis setelah pemberian risedronate telah ditemukan bahwa terdapat hubungan pemberian risedronate terhadap *bone mineral density* pada pasien osteoporosis serta terjadi perubahan peningkatan *bone mineral density* (BMD). Risedronate mempengaruhi perubahan peningkatan BMD pada beberapa tulang, namun terdapat perubahan penurunan BMD pada tulang lain. Secara keseluruhan berdasarkan artikel-artikel yang ditemukan menunjukkan perubahan peningkatan BMD terjadi pada tulang bagian tulang belakang, *total hip*, *femoral neck*, *trochanter*, *total femur*, *ward triangle*, *lumbar spine* L2, *lumbar spine* L3, dan *lumbar spine* L4.

Saran dari *literature review* pada artikel-artikel yang telah ditemukan perlunya pelaksanaan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui perubahan *bone mineral density* pada pasien osteoporosis setelah pemberian risedronate. Informasi tersebut dapat memberikan informasi penting untuk terapi pengobatan pada osteoporosis. Selain itu perlu dilaksanakan kajian *literature* dengan memperluas *database* yang digunakan sehingga artikel ilmiah yang digunakan lebih akurat dan informasi menjadi lebih lengkap.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid II. Edisi V, Jakarta: Interna Publishing; 2009. p. 1269-84.
2. Helmi ZN. Buku ajar gangguan muskuloskeletal. Jakarta: Salemba Medika; 2013. p. 278-83.
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Data dan kondisi penyakit osteoporosis di Indonesia. 2015[dikutip 2019 Des 20]. Tersedia dari; <https://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Risksedas%202%0913.pdf>
4. Marozik P, Alekna V, Rudenko E, Tamulaitiene M, Rudenka A, Mastaviciute, et al. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *Journal PLoS One*. 2019;14(8):1-14.
5. Qaseem A, Forciea MA, Mclean RM, Denberg TD. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(11):818-46.
6. Kristiningrum E. Farmakoterapi untuk osteoporosis. *CDK*. 2020;47(5):41-8.
7. Savio SD. Osteoporosis dan terapi bisfosfonat. *CDK*. 2018;45(7):519-2.
8. Yunita EP, Imananta FP, Suryana BP. Efikasi terapi bisfosfonat pada pasien osteoporosis primer dan osteopenia melalui pemantauan skor DMT. *Majalah Kesehatan*. 2017;4(4):173-82.
9. Lopez-Hernandez D, Orozco-Campos N, Brito-Aranda L, Lopez-Hernandez MDLL, Bautista-Marquez A, Richardson V. Efficacy of risedronate and vitamin D3 once-weekly on bone mineral density in women patients with osteoporosis. *Clinical Medicine Research*. 2019;8(5):93-100.
10. Takakuwa M, Iwamoto Jun. Five-year experience with risedronate therapy for patients with increased fracture risk: a practice-based observational study. *Boil Pharm Bull*. 2015;38(1):88-95.
11. McClung MR, Balske A, Burgio DE, Wenderoth D, Recker RR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 years. *Osteoporos Int*. 2013 Jan; 24(1): 301–10.
12. McClung MR, Miller PD, Brown JP, Zanchetta J, Bolognese MA, et al. Efficacy and safety of a novel delayed-release risedronate 35 mg once-a-week tablet. *Osteoporos Int*. 2012 Jan; 23(1): 267–76.
13. McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Delmas P, et al. Efficacy and safety of risedronate 150-mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis: 2-year data. *Osteoporos Int*. 2013 Jan; 24(1): 293–9.
14. McClung MR, Man Z, Tlustochowicz W, Zanchetta JR, Eusebio R, Balske AM, et al. A novel monthly dosing regimen of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: 2-year data. *Calcif Tissue Int*. 2013 Jan;92(1):59-67.
15. Gu Jie-Mei, Wang L, Lin H, Chen De-cai, Tang H, Jin Xiao-lan, et al. The efficacy and safety of weekly 35-mg risedronate dosing regimen for Chinese postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia: 1-year data. *Acta Pharmacol Sin*. 2015 Jul; 36(7): 841–846.

16. Hagino H, Kishimoto H, Ohishi H, Horii S, Nakamura T. Efficacy, tolerability and safety of once-monthly administration of 75 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with a 2.5 mg once-daily dosage regimen. *Bone*. 2014;49(1):44-52.
17. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, Ringe JD, Garnero P, Watts NB. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: relationship with fracture risk and patient adherence. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(7):1662-9.
18. Mawatari T, Muraoka R, Iwamoto Y. Relationship between baseline characteristics and response to risedronate treatment for osteoporosis: data from three Japanese phase III trials. *Osteoporosis Int*. 2016;28(4):1-8.
19. Mawatari T, Ikemura S, Matusi G, Iguchi T, Mitsuyasu H, et al. Assessment of baseline bone turnover marker levels and response to risedronate treatment: data from a Japanese phase III trial. *Bone Report*. 2020;12(1):1-8.
20. Lee JH, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Kim JG, Moon SY. Comparison of the efficacy of three once-weekly bisphosphonates on bone mineral density gains in Korean women. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56(3):176-81.
21. Chen Ling-Xiao, Zhou Zhi-Rui, Lin Yu-Lin, Ning Guang-Zhi, Zhang Tian-Song, Zhang D, Feng Shi-Qing. Comparison of bone mineral density in lumbar spine and fracture rate among eight drugs in treatments of osteoporosis in men; a network meta-analysis. *Journal PLoS One*. 2015;10(5):1-14.
22. Nakamura T, Nakano T, Ito M, Hagino H, Hashimoto J, Tobinai M, Mizunuma H. Clinical efficacy on fracture risk and safety of 0.5 mg or 1 mg/month intravenous ibandronate versus 2.5 mg/day oral risedronate in patients with primary osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(2):137-46.
23. Giusti A, Bianchi G. Treatment of primary osteoporosis in men. *Clin Interv Aging*. 2015;10(1):105-15.
24. Nuti R. Updates on mechanism of action and clinical efficacy of risedronate in osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):208-14.

