

¹Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

²Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinička bolnica Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

BRZINA, UČINKOVITOST I SIGURNOST RISEDRONATA U LIJEČENJU OSTEOPOROZE

TREATMENT OF OSTEOPOROSIS BY RISEDRONATE - SPEED, EFFICACY AND SAFETY

Zlatko Giljević¹ ♦ Tonko Vlasković²

Sažetak

Risedronat (Actonel 35 mg), promoviran u Hrvatskoj prije nekoliko mjeseci, predstavlja zadnju (III) generaciju bisfosfonata, najučinkovitije antiresorptivne lijekove koji blokiraju osteoklastima induciranu razgradnju i mijenjaju metabolizam kosti. Učinak risedronata je 10 puta snažniji od učinka alendronata, a 10.000 puta snažniji od etidronata. Pregradnja kosti je smanjena dok su osteoblastička aktivnost i koštana mineralizacija očuvani. Smanjenje biokemijskih biljega pregradnje kosti nalazi se već unutar mjesec dana, s potpunim učinkom nakon 3-6 mjeseci primjene Actonela 35 mg jednom tjedno ili 5 mg dnevno. Nekoliko velikih međunarodnih, randomiziranih i placebo kontroliranih kliničkih studija (VERT-NA, VERT-MN, HIP...) na više od 15.000 bolesnika tijekom 3-5 godina liječenja potvrdilo je brzinu, učinkovitost i izvrsnu podnošljivost risedronata u liječenju postmenopauzalne i kortikosteroidima uzrokovane osteoporoze.

VERT-NA i VERT-MN su već nakon 6 mjeseci liječenja pokazale značajno smanjenje rizika prijeloma kralježaka prema kontrolnoj skupini, radiografski za 62% i klinički za 69% u prvoj godini, što ostaje značajno i nakon 5 godina liječenja (50%) u postmenopauzalnoj osteoporozi. Sve najbolje osobine bisfosfonata potvrđene su i značajnim smanjenjem relativnog rizika prijeloma vrata bedrene

kosti tijekom 3 godine liječenja za 40%, odnosno u bolesnica s osteoporozom i prevalentnim prijelomom kralješka za čak 60% uspoređujući s kontrolnom skupinom. Pomoću risedronata postizemo brzo i značajno smanjenje rizika vertebralnih prijeloma u postmenopauzalnih žena (65%), osobito u visoko rizičnoj populaciji kao što su pacijenti na dugotrajnoj terapiji glukokortikoidima (70%) već tijekom prve godine liječenja. Prevencija i liječenje glukokortikoidima inducirane osteoporoze preporuča se kod primjene $\geq 7,5$ mg prednisona ili ekvivalenta dulje od 3 mjeseca, bez obzira na dob ili spol.

Podnošljivost i sigurnost primjene risedronata u osteoporozi vrlo je dobra, gotovo identična kao u kontrolnoj skupini iako su bili uključeni i pacijenti s ranije opisanom ili prisutnim gastrointestinalnim bolestima. Učestalost endoskopski potvrđenog vrijeda želuca je kod liječenja alendronatom značajno veća (13,2%) u odnosu na kontrolnu skupinu nego kod primjene risedronata (4,1%).

Stoga je risedronat prva linija bisfosfonata za smanjenje rizika vertebralnih i nevertebralnih prijeloma u postmenopauzalnoj osteoporozi odnosno u onih s visokim rizikom za osteoporozu. Također uspješno prevenira gubitak ili popravljaju gustoću kosti u muškaraca i žena koji su na dugotrajnoj kortikosteroidnoj terapiji.

Ključne riječi

risedronat, klinička studija, učinkovitost, sigurnost

Summary

Risedronate (Actonel 35 mg), which was promoted in Croatia a few months ago, is the latest (III) generation of bisphosphonates, the most efficient anti-resorption drugs that inhibit osteoclast-mediated bone resorption and change the bone metabolism. The effect of risedronate is 10 times stronger than that of alendronate, and 10.000 times stronger than that of etidronate. The

bone turnover is reduced while the osteoblast activity and bone mineralisation are preserved. Decreases in biochemical markers of bone turnover were observed as soon as within 1 month and reached a maximum in 3-6 months of Actonel 35 mg application once a week or 5 mg a day. Several major international, randomised and placebo controlled clinical studies (VERT-NA, VERT-

MN, HIP...) on more than 15,000 patients over 3-5 years of therapy have confirmed the speed, efficacy and excellent tolerability of risedronate in treating postmenopausal and corticosteroid-induced osteoporosis.

After only 6 months of treatment VERT-NA and VERT-MN have shown a significant reduction in vertebral fracture risk versus control group, radiographically by 62% and clinically by 69% in the first year, which remains significant even after 5 years of treatment (50%) of postmenopausal osteoporosis. All the best properties of bisphosphonates have also been confirmed through a significant reduction in the relative risk of femoral neck fracture over 3 years of treatment by 40%, or by as much as 60% in female patients with osteoporosis and prevalent vertebral fracture, compared with controls. With risedronate we can achieve a quick and significant reduction in vertebral fracture risk in postmenopausal women (65%), especially among a high-risk population such as patients on long-term glucocorticoid therapy (70%) in the very

first year of treatment. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis is recommended in the administration of $\geq 7,5$ mg of prednisone or prednisone equivalent in a duration longer than 3 months, irrespective of age or gender.

Tolerability and safety of risedronate administration in osteoporosis is very good, almost the same as in the control group, although patients with earlier described or ongoing gastrointestinal troubles were also included. The incidence of endoscopically confirmed gastric ulcer in treatment with alendronate is significantly higher (13,2%) versus controls than in treatment with risedronate (4,1%).

Risedronate is hence the first line of bisphosphonates for the reduction of vertebral and non-vertebral fracture risks in postmenopausal women with osteoporosis or those with a high risk of osteoporosis. It also efficiently prevents bone loss or improves bone density in men and women on a long-term corticosteroid therapy.

Keywords

risedronate, clinical study, efficacy, safety

Uvod

Svjedoci smo da se svakim danom u farmakoterapiji osteoporoze pojavljuju nove mogućnosti liječenja ove kompleksne bolesti, tako da brojni lijekovi postaju sastavni dio u liječenju osteoporoze. Kompleksno liječenje je time postalo još složenije, a poznavanje medikamentne terapije, koja je danas dostupna većini bolesnika, omogućava nam značajno bolji učinak u liječenju osteoporoze. Jedan od dostupnih nam lijekova je i risedronat.

Risedronat je predstavnik treće generacije bisfosfonata s karakterističnim piridinskim prstenom koji mu daje osobito povoljna svojstva i ubraja među najučinkovitije anti-resorptivne lijekove koji blokiraju osteoklastima induciranu razgradnju i mijenjaju metabolizam kosti. Supstitucija dušika u prstenu je odgovorna za potenciju i podnošljivost. Brojna "in vivo" i "in vitro" ispitivanja potvrđuju osobine risedronata koja ga svrstavaju među najučinkovitije bisfosfonate (1,2,3). Risedronat je specifičan s velikim afinitetom za kost, učinkovit u parenteralnoj (intravenoznoj) i peroralnoj primjeni, sa slabom resorpcijom oralno. Bisfosfonat (P-C-P) se ne metabolizira, a R1 bočni lanac određuje afinitet vezanja lijeka dok R2 bočni lanac određuje snagu lijeka. Značajno smanjuje pregradnju kosti dok su osteoplastička aktivnost i koštana

Tablica 1. Popis 10 randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih studija risedronata faze III
Tablica 1. List of 10 randomized, double blind, placebo controlled studies of risedronate phase III

Klinička studija	Broj	Duljina (god.)
Vertebral North America (VERT-NA)	2.458	3
Vertebral Multinational (VERT-MN)	1.226	3(7)
Hip Intervention Program (HIP)	9.497	3
North American low BMD	648	1,5
European low BMD	543	2
Bone loss prevention trial	383	2
ACTONEL/estrogen trial	524	1
Treatment studies	290	1
Prevention studies	228	1
ACTONEL versus etidronate	123	0,5
Ukupno	15.920	

mineralizacija očuvani. Smanjenje biokemijskih biljega pregradnje kosti nalazimo već unutar mjesec dana, s maksimumom nakon 3-6 mjeseci primjene risedronata (Actonela) 35 mg jednom tjedno ili 5 mg dnevno. Učinak risedronata 10 puta je snažniji od učinka alendronata, a 10.000 puta snažniji od etidronata u štakorskom modelu (3).

Klinička učinkovitost

Učinkovitost i sigurnost risedronata istražena je na više od 15.000 ispitanika uključenih u 10 randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih kliničkih studija faze III (tablica 1). Svi pacijenti u kliničkim studijama su primali 1.000 mg kalcija i 500 i.j. vitamina D,

ako su trebali. Isključeni su pacijenti s metaboličkim bolestima kostiju i oni koji su primali lijekove s djelovanjem na kost, a nisu specifično isključeni pacijenti koji su uzimali NSAR, salicilate, H2 blokatore, inhibitore protonske pumpe ili antacide tj. pacijenti s ranije opisanim ili

prisutnim gastrointestinalnim bolestima! Učinkovitost na smanjenje vertebralnih prijeloma ispitana je u dvije trogodišnje studije faze III (VERT-NA i VERT-MN). Supresija biljega pregradnje kosti tijekom liječenja post-

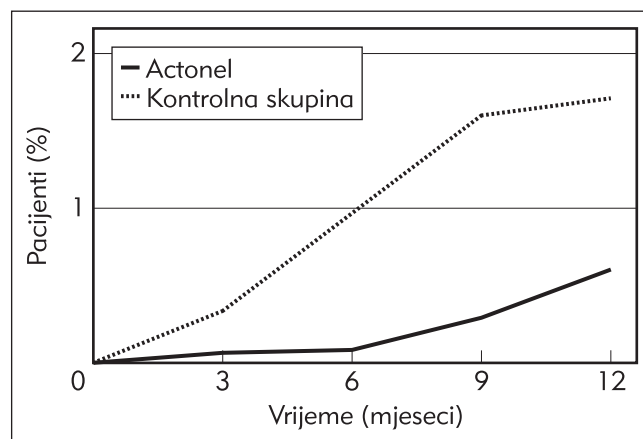
menopauzalne osteoporoze risedronatom značajno je bliža postmenopauzalnim vrijednostima nego u pacijentica liječenih alendronatom, što omogućava brži i sigurniji popravak mikroostećenja kosti (4,5).

Vertebral fracture (VERT) studije

U Vertebral Fracture North America studiju (VERT-NA) je uključeno 2.458 žena iz Sjeverne Amerike (6), i u Vertebral Fracture Multinational studiju (VERT-MN) je uključeno 1.226 žena iz Europe i Australije (4). Uspoređujući s kontrolom, risedronat je smanjio rizik prijeloma kralježaka u prvoj godini za 65% u VERT-NA studiji ($p < 0,001$) (6), 61% u VERT-MN studiji ($p < 0,001$) (4), i 62% u zajedničkoj analizi obje studije ($p < 0,001$) (6,7). Obje studije su pokazale da risedronat osigurava brzo smanjenje rizika prijeloma prema kriterijima smanjenja kliničkih (simptomatskih) vertebralnih prijeloma i radiološki (morfometrijski) potvrđenih vertebralnih prijeloma. Zajednički podaci iz VERT-NA i VERT-MN studija su analizirani s ciljem određivanja brzine kojom risedronat postiže smanjenje rizika prijeloma kralježaka. Risedronat smanjuje rizik kliničkih prijeloma kralježaka u 1 godini za 69% u usporedbi s kontrolom ($p = 0,009$). Značajnost je potvrđena čak i prije 6 mjeseci liječenja ($p < 0,001$) (slika 1) (8).

Risedronat također održava smanjenje rizika vertebralnih prijeloma više od 5 godina u dokazanoj postmenopauzalnoj osteoporozi. U 2-godišnjem produžetku VERT-MN studije, izvorna studijska grupa je podijeljena na one koji su nastavili primati risedronat ili placebo, tako je dizajnirana produljena placebo kontrolirana stu-

Slika 1. Brzo smanjenje rizika kliničkih prijeloma kralježaka u zajedničkoj analizi kliničkih studija VERT-NA i VERT-MN (8)
Figure 1. Fast risk reduction of clinical vertebral fractures in joint analysis of VERT-NA and VERT-MN clinical studies (8)



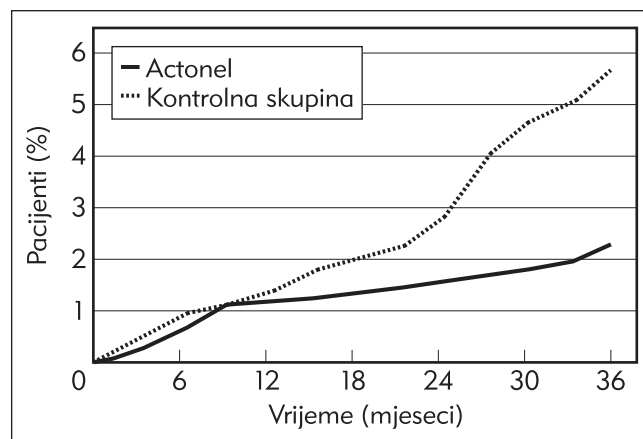
dija učinka. Risedronat je održao 49% smanjenje rizika vertebralnih prijeloma tijekom 3 godine liječenja uz trajni porast mineralne gustoće kosti do 7,1% prema bazalnim vrijednostima. Tijekom 5 godina provođenja studije održano je 50% smanjenje rizika vertebralnih prijeloma usporedno s kontrolnom skupinom ($p < 0,001$), uz trajni porast mineralne gustoće kosti do 9,3% prema bazalnim vrijednostima (9).

Non-vertebral fracture studije

Učinak risedronata na prijelome kuka ispitano je u velikoj studiji faze III tijekom 3 godine. U Hip Intervention Program (HIP), uključeno je 9.497 žena iz Sjeverne Amerike, Europe, Novog Zelanda i Australije (10). Ova studija je pokazala da risedronat smanjuje rizik prijeloma kuka u žena u dobi 70-79 godina s potvrđenom osteoporozom. U HIP-u, relativni rizik prijeloma kuka tijekom 3 godine uzimanja risedronata u grupi s potvrđenom osteoporozom je bio 40% u usporedbi s kontrolom ($p = 0,009$) (10). Smanjenje relativnog rizika tijekom 3 godine uzimanja risedronata iznosilo je 60% prema kontroli u žena s potvrđenom osteoporozom i ranijim prijelomom kralježaka ($p = 0,003$) (slika 2).

Nadalje, prema opservacijskoj studiji (11) u prvenstveno starijih žena, pokazano je da su one koje su primale tijekom 6-12 mjeseci bilo risedronat ili alendronat imale manju učestalost nevertebralnih prijeloma u usporedbi s relativno zdravim ženama koje su primale nazalni kalcitonin, ali samo risedronat je održao značajno manji rizik prijeloma nakon prilagođavanja prema dobi, spolu, ranijim osteoporotičnim prijelomima, broju dodatnih lije-

Slika 2. Smanjenje učestalosti prijeloma kuka tijekom 3 godine u žena s potvrđenom osteoporozom i ranijim prijelomom kralježaka (10)
Figure 2. Frequency decrease of hip fractures during 3 years among women with confirmed osteoporosis and earlier vertebral fractures (10)



kova u periodu prije liječenja i uzimanju hormonski nadomjesnog liječenja. Tijekom 12 mjeseci uzimanja lijeka, risedronat je pokazao statistički značajno smanjenje od

58% RR nevertebralnih prijeloma u usporedbi s alendronatom (učestalost 0,9% za pacijente s risedronatom prema

2,4% za pacijente s alendronatom) i 59% smanjenje RR nakon prilagođavanja mogućim dodatnim faktorima (11).

Osteoporoza inducirana kortikosteroidima (CIO) (2)

Koncept studije CIO

Učinak risedronata (Actonela) na osteoporozi induciranu kortikosteroidima (CIO) istraživani je u dvije randomizirane kliničke studije Faze III. Studija prevencije CIO provedena je kroz razdoblje od godinu dana i obuhvatila je 228 muškaraca i žena koji su započeli dugotrajno liječenje visokim dozama oralnih kortikosteroida (12). Studija liječenja CIO trajala je godinu dana i obuhvatila je 290 muškaraca i žena kojima je trebalo dugotrajno liječenje visokim dozama oralnih kortikosteroida (13).

U obje studije ispitanici su bili u dobi od 18 do 85 godina. Kriterij uključenja kortikosteroida bila je inicijacija >7,5 mg srednje dnevne doze prednisona ili ekvivalenta unutar prethodna 3 mjeseca od ulaska u studijski projekt uz očekivani nastavak od narednih 12 mjeseci za studiju prevencije CIO (12) te najmanje 6 mjeseci prije ulaska u studijski projekt za studiju liječenja CIO (13).

Primarni cilj s aspekta učinkovitosti studije prevencije CIO i studije liječenja CIO bila je mineralna gustoća kostiju (BMD) lumbalne kralježnice. Sekundarni ciljevi studije prevencije CIO (12) bili su, uz ostalo, BMD na vratu bedrene kosti i trohanteru, kao i na radijusu, te učestalost vertebralnih prijeloma. Sekundarni ciljevi studije liječenja CIO (13) bili su, uz ostalo, BMD na vratu bedrene kosti i trohanteru, te učestalost vertebralnih prijeloma.

Svi ispitanici primali su risedronat ili placebo. Osim toga, ispitanici studije prevencije CIO (12) primali su dopunski kalcij 500 mg/dan i do 500 IU/dan dopunskog vitamina D ako su polazne razine 25-hidroksivitamina D bile niske. Ispitanici studije liječenja CIO (13) primali su dopunski kalcij 1000 mg/dan i 400 IU/dan dopunski vitamin D.

Rezultati studija CIO

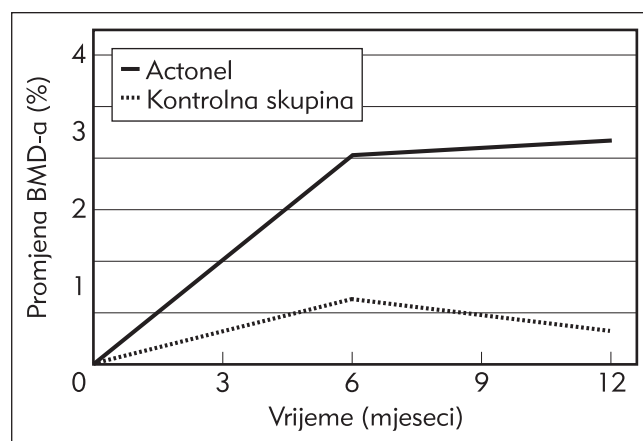
Risedronat pruža brzo smanjenje rizika vertebralnog prijeloma u muškaraca i žena koji uzimaju ili počinju uzimati visoke doze oralnih kortikosteroida. U kombiniranoj analizi studije prevencije CIO i studije liječenja CIO, risedronat je smanjio rizik vertebralnog prijeloma kroz godinu dana za 70% ($p=0,01$) u usporedbi s kontrolnom skupinom muškaraca i žena koji su primali visoku dozu kortikosteroidne terapije (14). U jednoj podskupinskoj analizi tih podataka, risedronat je smanjio rizik vertebralnog prijeloma kroz godinu dana za 82% ($p=0,008$) u muškaraca i za 73% ($p=0,050$) u postmenopauzalnih žena koje su primale oralnu kortikosteroidnu terapiju, u usporedbi s kontrolnom skupinom (15,16).

Risedronat pruža brza i stabilna povećanja BMD-a lumbalne kralježnice, vrata bedrene kosti i femoralnog trohantera u muškaraca i žena na dugotrajnoj oralnoj terapiji kortikosteroidima visoke doze. U studiji liječenja CIO, Risedronat je značajno povećao BMD lumbalne

kralježnice od polazne razine za 2,7% nakon svega 6 mjeseci liječenja ($p<0,05$) te za 2,9% nakon 12 mjeseci ($p<0,005$) (slike 3 i 4). Na vratu bedrene kosti, Risedronat je povećao BMD za 1,0% nakon 6 mjeseci ($p<0,05$) te za 1,83% nakon 12 mjeseci ($p<0,05$) (slika 3) (13). Na femoralnom trohanteru, risedronat je povećao BMD za 1,6% nakon 6 mjeseci ($p<0,05$) te za 2,4% nakon 12 mjeseci ($p<0,05$) (slika 4) (13). U podskupinskim analizama muškaraca, risedronat je osigurao slična poboljšanja BMD-a (16).

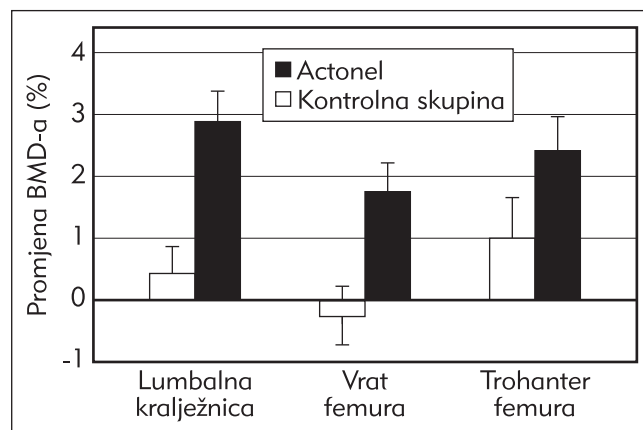
Risedronat sprječava gubitak koštane mase u muškaraca i žena koji započinju oralnu terapiju kortikosteroidima visoke doze. U studiji prevencije CIO, risedronat je kroz godinu dana značajno očuvao BMD u lumbalnoj kralježnici za $3,8\pm 0,8\%$ ($p<0,001$), u vratu bedrene kosti za $4,1\pm 1,0\%$

Slika 3. Promjena BMD-a lumbalne kralježnice od polazne razine u studiji liječenja CIO (13)
Figure 3. Change of lumbar spine BMD compared to the initial level in CIO treatment study (13)



Slika 4. Promjena BMD-a od polazne razine na lumbalnoj kralježnici, vratu bedrene kosti i femoralnom trohanteru nakon 12 mjeseci u studiji liječenja CIO (13)

Slika 4. Change of lumbar spine, femoral neck and femoral trochanter BMD compared to the initial level after 12 months in CIO treatment study (13)



($p < 0,001$), i u femoralnom trohanteru za $4,6 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$) u usporedbi s kontrolnom skupinom muškaraca i žena koji su započeli uzimati risedronat unutar 3 mjeseca

od početka oralne terapije kortikosteroidima visoke doze (12). U podskupinskoj analizi muškaraca, risedronat se slično iskazao u zaštiti od gubitka koštane mase (16).

Podnošljivost i sigurnost (2)

Podnošljivost risedronata pri dnevnoj dozi od 5mg korištenoj za osteoporozu jest dobra (17).

Učestalost negastrointestinalnih neželjenih događaja bila je slična u skupini risedronata i u kontrolnoj skupini. S druge strane, vrijed želuca pojavljivao se u više ispitanika skupine alendronata nego skupine risedronata (13,2% prema 4,1%, $p < 0,001$) u jednoj usporednoj studiji (18).

Srednji rezultati ezofagogastroduodenoskopije (EGD) bili su viši u skupini alendronata nego u skupini risedronata 8. dana (1,30 naspram 0,88, $p \leq 0,001$) i 15. dana (1,56 naspram 0,91, $p \leq 0,001$) (18).

U tablici 2 navedeni su samo oni događaji u kojih je učestalost bila brojčano veća za učestalost risedronata nego za placebo. Većina neželjenih događaja bili su blagi ili umjereni te nisu iziskivali prekid liječenja (17).

Tablica 2. Neželjene reakcije možda ili vjerojatno povezane s lijekom u studijama osteoporoze faze III trajanja do 3 godine (19)

Table 2. Adverse effects possibly or probably connected to medication in osteoporosis phase III studies up to 3 years duration (19)

Neželjena reakcija	Actonel (%) n=5020	Placebo (%) n=5048
Dispepsija	4,5	4,1
Mučnina	4,3	4,0
Abdominalna bol	3,5	3,3
Konstipacija	5,0	4,8
Proljev	3,0	2,7
GI poremećaj	0,9	0,8
Mišićnokoštana bol	2,1	1,9
Glavobolja	1,8	1,4
Bol cijelog tijela	0,6	0,5

Zaključak

Risedronat (Actonel) jasno pokazuje brzo smanjenje rizika vertebralnih prijeloma u postmenopausalnih žena s osteoporozom, s velikom prednošću u prvoj godini i više od 70% smanjenja rizika novih prijeloma u visoko rizičnoj populaciji. Risedronat smanjuje rizik kliničkih vertebralnih prijeloma u prvoj godini za 69%, a značajnost se postiže i prije 6 mjeseci. Risedronat također pokazuje održanost smanjenja rizika za prijelom i nakon 5 godina liječenja. Risedronat karakterizira dobra opća podnošljivost gastrointestinalnih tegoba koje su usporedive s kontrolom. Risedronat se može smatrati lijekom pogodnim za svakog pacijenta.

Na osnovu svega, rezultati kliničkih studija potvrđuju primjenu risedronata kao bisfosfonata prvog izbora za liječenje postmenopausalne osteoporoze u svrhu smanjenja rizika od vertebralnih i nevertebralnih prijeloma; liječenje utvrđene postmenopausalne osteoporoze u svrhu smanjenja rizika od prijeloma kuka; prevenciju osteoporoze u postmenopausalnih žena s visokim rizikom od osteoporoze; održavanje ili porast koštane mase u muškaraca i žena u kojih predstoji dugotrajna (>3 mjeseca), sistemska kortikosteroidna terapija u dozi $\geq 7,5$ mg/dan prednisona ili ekvivalenta.

Literatura

1. Geddes AD, D'Souza SM, Ebetino FH, Ibbotson KJ. Bisphosphonates: structure-activity relationships and therapeutic implications. In: Heersche JNM, Kanis JA, eds. *Bone and Mineral Research*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science. 1994:265-274.
2. Sietsema WK, Ebetino FH, Salvagno AM, Bevan JA. Antiresorptive dose-response relationships across three generations of bisphosphonates. *Drugs Exp Clin Res* 1989;15:389-396.
3. Van Beek ER, Lowik CW, Ebetino FH, Papapoulos SE. Binding and antiresorptive properties of heterocycle-containing bisphosphonate analogs: structure-activity relationships. *Bone* 1998;23:437-442.
4. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML. i sur. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.

5. Liberman i sur. *N Engl J Med* 1995;22:1437-43.
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M. i sur. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized-controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-1352.
7. Watts N, Eastell R, Broy S, Adachi J, Chines A. *Risedronate treatment significantly reduces vertebral and non-vertebral fractures in osteoporotic women*. American Association of Clinical Endocrinologists 2000: 247. Abstract 67.
8. Johnell O, Watts N, Sorensen O, Broy S, Sod E, Jencen D. i sur. Risedronate reduces vertebral fracture risk across a wide range of osteoporosis severity. *Calcif Tissue Int* 2000;66(Suppl 1):S121. Abstract P-273.
9. Hosking D, Sorensen OH, Mulder H, Adami S, Pack S, Wanderoth D. i sur. Sustained fracture benefit

with five years of risedronate in postmenopausal women. *Bone* 2001;28(5 Suppl):S229. Abstract P577W.

10. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C. i sur. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-340.

11. Watts NB, Worley K, Solis A, Doyle J, Sheer R. Comparison of Risedronate to Alendronate and Calcitonin for Early Reduction of Nonvertebral Fracture Risk: Results From a Managed Care Administrative Claims Database. *J Manag Care Pharm* 2004;10(2):142-151

12. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M. i sur. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-2318.

13. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S. i sur. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-1013.

14. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF. i sur. Effects of risedronate treat-

ment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-285.

15. Devogelaer JP, Hosking D, Wallach S, Valent D. Risedronate reduces the risk of new vertebral fractures in 1 year in postmenopausal women on corticosteroid therapy. *Bone* 2001;28(5 Suppl):S225. Abstract P568W.

16. Hosking DJ, Reid DM, Devogelaer J-P, Chines, Sod E. Risedronate prevents bone loss in men on glucocorticoid therapy. *Bone* 2001;28(5 Suppl):S223. Abstract P548T.

17. Deal C, Piette F, Olszynski W, Adami S, Compton J, Barton I. i sur. Risedronate is well tolerated in osteoporotic patients, including those over 80 years of age. *Arthritis Rheum* 2000;43(9 Suppl):S203. Abstract 822.

18. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, Provenza JM, Blank MA for the Risedronate Endoscopy Study Group. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000;119:631-638.

19. *ACTONEL 35mg tablete*. Sažetak opisa svojstava lijeka. ožujak 2006.