

Adherencia a magyar posztmenopauzális osteoporoticus női betegek körében



LAKATOS Péter, TÓTH Emese, LANG Zsolt, NAGY Bence, SZEKERES László, TAKÁCS István

ADHERENCE OF HUNGARIAN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

BEVEZETÉS – A csonttritkulás vagy osteoporosis alatt a csontszövet mennyiségének, a csont tömegének olyan mértékű csökkenését értjük, amely a csont szilárdságának gyengülése és minőségének romlása révén fokozott törési hajlamot eredményez. A nők jelentős hányadában a menopauza hormonális változásához kapcsolódóan a csontmennyiség fogyása is fokozott, e populáció alkotja a posztmenopauzális osteoporosisban szenvedőket. Az osteoporosis kezelésének alapja az elegendő kalcium- és D-vitamin-bevitel, amelyet szükség esetén gyógyszeres terápiával lehet kiegészíteni a csonttritkulás folyamatának gátlása érdekében. A sikeres terápia kulcsa a gyógyszeres kezelés folyamatos alkalmazása, amely biztosítja a csontvesztés ütemének lassítását.

MÓDSZEREK – Elemzésünkben a hazai betegek terápiahűségét vizsgáltuk, illetve a terápiahűség hatását a csonttörések kockázatára az Országos Egészségbiztosítási Pénztár 2004-2010 között rögzített ellátási adatai alapján. A kutatás során statisztikai eszközökkel dolgoztuk fel a rendelkezésre álló adatokat. Meghatározásra kerültek a terápiát jellemző MPR-mutatók és az adott időszakban folyamatos kezelés alatt álló betegek aránya. A különböző betegcsoportokra jellemző terápiahosszokat a Kaplan-Meier-féle túléléselemzés során vizsgáltuk. A törési rizikót befolyásoló paraméterek azonosítására Cox arányos kockázati modellt alkalmaztunk.

EREDMÉNYEK, KÖVETKEZTETÉS – Kutatásaink eredményeképpen megállapítható, hogy a hazai betegek terápiahűsége alacsony (a kezelés első évében az átlagos MPR: 57,9%; 95% CI 57,7%–58,0% és a perzisztenciaarány: 32,4%; 95% CI 32,2%–32,6%). Mindezt jelentősen befo-

INTRODUCTION – Osteoporosis is defined as a loss of bone tissue and bone mass that leads to a compromised strength and quality of bones and thus to an increased risk of fractures. In many women, menopausal hormonal changes are associated with an increased bone loss. This population has postmenopausal osteoporosis. The essence of osteoporosis treatment is the adequate calcium and vitamin D supplementation, which, if needed, might be combined with drug therapy to inhibit the process of bone loss.

METHODS – We assessed the adherence to therapy of Hungarian patients and its effect on the risk of bone fractures, using data recorded by the National Health Insurance Fund Administration between 2004 and 2010 (n=223068, mean age: 69.9 years). We performed a statistical analyses of the available data. Medication possession ratio (MPR) for each treatment and the ratio of patients receiving continuous treatment in the study period (for 12, 18 and 24 months) were estimated. Medication persistence was investigated using Kaplan-Meier survival analysis. A multivariate Cox proportional hazard model was used to determine the factors influencing the risk of fracture.

RESULTS, CONCLUSION – The results of our study show that medication adherence to treatment is low among Hungarian patients [mean MPR: 57.9%; 95% CI (57.7%-58.0%) and persistence rate: 32.4%; 95% CI (32.2%-32.6%) in the first year]. These parameters are substantially influenced by the administration route and the frequency of treatments [mean MPR ranged 41.5%-100% and persistence rates ranged 18.8%-100% in the first year, differences between subgroups were significant (p<0,05)]. Our compliance as well as persistence studies

dr. LAKATOS Péter (levelező szerző/correspondent), dr. TAKÁCS István:
Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, 1st Department of Internal Medicine;
H-1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A. E-mail: lakatos.peter@med.semmelweis-univ.hu
dr. TÓTH Emese, dr. LANG Zsolt, dr. NAGY Bence: Healthware Tanácsadó Kft./Healthware Ltd.; Budapest
dr. SZEKERES László: Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet/
National Institute of Rheumatology and Physiotherapy; Budapest

Érkezett: 2012. november 12.

Elfogadva: 2012. december 3.

lyásolja az alkalmazott terápia beviteli módja és a kezelés gyakorisága [a kezelés első évében az átlagos MPR: 41,5%–100% között szórt, míg a perzisztencia 18,8%–100% között alakult a fentiek szerinti csoportosításban, a különbségek a csoportok között szignifikánsak ($p < 0,05$)]. Mind a compliance-, mind a perzisztenciavizsgálataink a parenteralis beviteli mód kedvezőbb hatásait mutatták. Előzetes hipotéziseinknek megfelelően a törések kockázatát szignifikánsan csökkenti a beteg-együttműködés javulása (terápiahű betegeknek tekintettük az MPR > 80% értékkel jellemezhetőket, esetükben a törési RR: 0,57, $p < 0,05$), amely a parenteralis kezelési formával tovább fokozható [a nem terápiahű betegekhez képest a törési RR 0,60 és 0,44 az orális és a parenteralis készítmények mellett terápiahű alcsoportokban ($p < 0,05$)].

osteoporosis, perzisztencia, compliance, törési kockázat

showed that parenteral administration had more beneficial effects. Confirming our preliminary hypotheses, the improvement of patient compliance significantly reduced fracture risk (good compliance was defined as MPR > 80%, which was associated with RR: 0.57, $p < 0.05$ for fracture risk). Further improvement might be achieved by parenteral administration [RR for fracture risk 0.60 compared with non-compliant patients and 0.44 compared with compliant subgroups treated with oral and parenteral medications ($p < 0.05$)].

osteoporosis, persistence, compliance, fracture risk

A posztmenopauzális osteoporosis (PMO, csonttritkulás) a csontváz generalizált, progresszív metabolikus megbetegedése, amelyben a csonttömeg megfogyása, a mikroarchitektúra károsodása és a csontminőség romlása fokozott törékenységhez vezet. Ennek következtében a csonttörések gyakoribbá válnak, mivel kis erőbehatás esetén is fokozott a csonttörés kockázata. A csonttritkulás legnagyobb veszélye a kóros csonttörés, és annak szövődményei. A betegség közel minden 10. embert érinti Magyarországon, a betegséggel összefüggő direkt társadalombiztosítási költségek meghaladják a 10 milliárd Ft-ot évente. Előfordulása a nők és az idősek körében gyakoribb, így ezeknek a csoportoknak a kezelése kiemelkedő fontosságú. Az osteoporosis kezelése gyógyszeres úton történhet. A gyógyszeres kezelés célja a törések kockázatának csökkentése.

A különböző betegségek sikeres kezelésének kulcsa a megfelelő diagnózis és terápiaválasztás mellett a betegek együttműködési hajlandóságában rejlik. A beteg szerepének megértése fontos faktor az egészségügyi rendszerek teljesítményének optimalizálásában. Ideális rendszerfeltételek között is tapasztalhatunk a beteg-együttműködés hiányából adódó anomáliákat, ezek minimalizálása forrásszűke esetén felértékelődő szerephez juthat. A problémakör fontosságának megfelelően az egészségügyi rendszer szereplői igyekeznek a beteg-együttműködés mértékét különböző eszközökkel befolyásolni, ezáltal közelíteni a terápiás eredményességet a klinikai vizsgálat-

ban mért hatásossághoz. A finanszírozói oldalon megjelenő compliance-based támogatási formák mellett a nagyobb múltra visszatekintő, a beviteli gyakoriság csökkentésére irányuló gyógyszeripari fejlesztések is ennek érdekében születtek meg.

A beteg-együttműködés mérésének két alapvető megközelítést különbözteti meg a szakirodalom (1): a terápiás compliance és a terápiás perzisztencia fogalmát. A perzisztencia a folyamatos kezelés hosszát jelöli, míg a compliance az adott időszakot vizsgálva az előírt dózison történő kezelés hosszát mutatja. A compliance megragadására kialakított MPR-mutató (medication possession ratio) egy meghatározott időtávon százalékosan megadja a megfelelő dózis mellett terápián töltött napok arányát.

Az osteoporosis kezelésére alkalmas terápiák esetében az egyik legnagyobb probléma, hogy a gyógyszer szedésétől a kedvező hatások megjelenéséig hosszabb kezelési periódusra van szükség. Ez a kezelési sajátosság kimondottan fontos teszi a gyógyszerek folyamatos, hosszú ideig tartó szedését, így a beteg-együttműködés szerepe a valós körülmények között mért terápiás eredményességben igen jelentős. A gyenge beteg-együttműködés következtében a töréskockázat nem csökken megfelelőképpen, ami a prevenciók kezelésekre fordított források pazarlását jelenti. A nem megfelelő compliance következtében el nem kerülhető törési események egészségvesztést és társadalombiztosítási kiadásokat generálnak.

A compliance megragadására kialakított MPR-mutató egy meghatározott időtávon vizsgálja a megfelelő dózis mellett terápián töltött napok számát.

A jelen tanulmányunk célja a hazai posztmenopauzális osteoporosisos populációra jellemző beteg-együttműködés feltérképezése az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) ellátási adatai alapján. A compliance és a perzisztencia leíró elemzése mellett azt is megvizsgáljuk statisztikai modellezés segítségével, hogy a fenti faktorok hogyan hatnak a törési kockázatok alakulására.

Módszerek

OEP-adat-elemzés

Az OEP a kezelésében lévő, a közfeladatai ellátása során képződő adatokból – a jogszabályban meghatározott közfeladatok ellátásán túlmenően – vállalkozások, intézmények, szervezetek és természetes személyek részére térítés ellenében statisztikai célra hasznosítható adatokat szolgáltat. Elemzéseink a jogszabályi előírásoknak megfelelően történtek az OEP-pel kötött adat-szolgáltatási együttműködés keretében. A munkafolyamat során a forrásadatok rendelkezésre bocsátását követően PL/SQL programnyelven írt lekérdezések segítségével elemzési táblákat hoztunk létre, amelyeken az R statisztikai programcsomag (2) segítségével végeztük el analíziseinket, a TAJ-szintű adatok fizikai és etikai hozzáférési tilalmára vonatkozó rendelkezéseket betartva. Az OEP-ben nyilvántartott adatok a teljes hazai lakosság ellátását leképezhetővé teszik, ezáltal kutatásunk reprezentatív a magyar PMO-betegekre nézve.

Betegkör, elemzési időszak, elemzett adatok köre

Az adatszolgáltatás során a 2004–2010 között osteoporosis BNO-val fekvő- vagy járóbeteg-ellátás során azonosított, vagy osteoporosisterápiát kiváltott női betegek osteoporosis szempontjából releváns ellátási tételeit vizsgáltuk meg. A terápiás perzisztencia és compliance során a gyógyszerellátási adatok elemzését végeztük el, míg a törési kockázat vizsgálatánál a fekvő- és járóbeteg-ellátás BNO-val azonosított tételeit is vizsgáltuk. Az ellátási adatok mellett a beteg kora és neme is elérhető volt. Az egyes elemzésekbe a teljes női betegkörből különböző kritériumok mentén szelektáltuk a betegeket.

Beválogatási kritériumok:

– A beteg legalább egy receptet kiváltott a releváns osteoporosisterápiák közül (1. táblázat) a vizsgálati időszakban.

– Osteoporosishoz vagy osteoporoticus töréshez kapcsolódó ellátást kapott a vizsgálati időszakban (2. és 3. táblázat). Azok a betegek feleltek meg ennek a kritériumnak, akik járó- vagy fekvőbeteg-ellátásban részesültek osteoporosis BNO-kód mellett (M80, M81), illetve 60 évesnél idősebb korban valamely osteoporosisra jellemző testtájékon törést szenvedtek (csípő-, csukló-, egyéb törés, gerinc-, többszörös törés).

Kizárási kritériumok:

– A beteg 50 évnél fiatalabb volt.
– Malignus kórképben (is) szenvedett.
– Paget-betegség vagy AIDS állt fenn.
– A kezdőponttól számított három hónapon belül bekövetkezett elhalálozás.

A betegkör azonosítását követően kijelöltük az elemzés kezdetét (1. ábra). A kezdőpont minden esetben új terápiakezdetre esett, amelyet a kiválasztási periódusra vonatkozó kritériummal azonosítottunk (a kezdőpontot megelőző 13 hónap során azonos csoportba sorolt készítményből nem váltott ki gyógyszert a beteg). Azokat a betegeket, akik egy napon többféle új gyógyszert váltottak ki, a vizsgálatunkból kiszűrtük. A fenti definíciónak köszönhetően egy beteg a megfigyelt időperiódus során többször is teljesíthette a kezdőpont feltételeit, ezért a perzisztencia- és compliance-elemzésekbe vont adatok száma magasabb, mint a vizsgált betegszám.

A compliance esetében az elemzési időszak az első kiváltást követő 12 hónapos periódus volt. Ezen az időintervallumon belül határoztuk meg a betegek MPR-értékeit. Amennyiben a betegről nem állt rendelkezésre 12 havi adat, úgy kizárárra került az elemzéseinkből.

A perzisztencia vizsgálatát kétéves időtávon végeztük el. Az elemzési időszak alatt az első kiváltást követő 12., 18. és 24. hónapban vizsgáltuk meg a terápián maradt betegek arányát (2. ábra). A betegekről rendelkezésre álló megfigyelési időtartamok eltérőek lehettek, mivel a Kaplan–Meier-túléléselemzés során a betegek eltérő megfigyelési idejéből adódó torzítások kiküszöbölhetőek.

A törési kockázatok elemzése esetén az elemzési időszak az új betegek újonnan kezdett terápiáját követő négy év volt (3. ábra). A kezdőpontot megelőző 13 hónapban a betegek ebben az esetben sem álltak kezelés alatt. A törési kockázat változásának vizsgálatakor a beteg ellátási adataiban semmilyen osteoporoticus terápia nem volt megengedett. Itt a megelőző kezelés nélküli három évben található komorbid (kovariánsok) alapján csoportokba soroltuk a betegeket. A perzisztenciaelemzéshez hasonlóan az eltérő hosszúságú megfigyelési időszak nem okoz torzítást az eredményeinkben.

A parenteralis alkalmazás 27%-kal csökkenti a töréskockázatot az orális alkalmazáshoz képest a terápiához betegeknél.

1. táblázat. A figyelembe vett osteoporoticus terápiák csoportosítása

TTT	Megnevezés	Kiszerezés	ATC	Hatóanyag	Csoportosítás
210105171	Evista 60 mg	28×	G03XC01	raloxifen	napi orális
210218592	Forsteo 20 µg/80 µl	1×	H05AA02	teriparatid	napi parenteralis
210217994	Trabecan-Teva 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210212805	Trabecan 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210212774	Sedron 70 mg	12×	M05BA04	alendronat	heti orális
210212766	Sedron 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210222850	Massidron 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210224624	Massidron 70 mg	8×	M05BA04	alendronat	heti orális
210113093	Fosamax 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210048620	Fosamax 10 mg	28×	M05BA04	alendronat	heti orális
210219857	Fortimax	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210222842	Epolar 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210217172	Alendronat-Ratiopharm 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210230390	Alendronat Pliva 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210215780	Alendron Hexal 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210226781	Alendromax 70 mg	12×	M05BA04	alendronat	heti orális
210218966	Alendromax 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210230641	Alendis 70 mg	4×	M05BA04	alendronat	heti orális
210227339	Bonviva 3 mg/3 ml	1×	M05BA06	ibandronat	háromhavi parenteralis
210219069	Bonviva 150 mg	1×	M05BA06	ibandronat	havi orális
210231265	Boneact 35 mg	4×	M05BA07	risedronat	heti orális
210150029	Actonel 5 mg	28×	M05BA07	risedronat	heti orális
210226375	Actonel 35 mg	12×	M05BA07	risedronat	heti orális
210157568	Actonel 35 mg	4×	M05BA07	risedronat	heti orális
210213576	Aclasta 5 mg	1×100 ml	M05BA08	zolendronat	évi parenteralis
210232449	Fosavance 70 mg/5600 NE	4×	M05BB03	alendronat kombinációban	heti orális
210219865	Fosavance 70 mg/2800 NE	4×	M05BB03	alendronat kombinációban	heti orális
210417358	Epolar Trio	4×+56×	M05BB03	alendronat kombinációban	heti orális
210222664	Calcisedron-D Trio	56×+4×	M05BB03	alendronat kombinációban	heti orális
210222656	Calcisedron-D	28×+4×	M05BB03	alendronat kombinációban	heti orális
210222672	Calcisedron-D	84×+12×	M05BB03	alendronat kombinációban	heti orális
210407549	Norifaz Trio 35 mg	4×+56×	M05BB04	risedronat kombinációban	heti orális
210217164	Actonel Trio 35 mg	4×	M05BB04	risedronat kombinációban	heti orális
210232596	Actonel Trio 35 mg	4×	M05BB04	risedronat kombinációban	heti orális
210217839	Protelos 2 G	28×	M05BX03	stroncium ranelát	napi orális
210328151	Protelos 2 G	84×	M05BX03	stroncium ranelát	napi orális

2. táblázat. Osteoporosis azonosítása során alkalmazott BNO-kódok

BNO-kód	BNO-megnevezés
M80.0	Posztmenopauzális osteoporosis patológiás töréssel
M80.2	Inaktivitási osteoporosis patológiás töréssel
M80.5	Idiopathiás osteoporosis patológiás töréssel
M80.8	Egyéb osteoporosis patológiás töréssel
M80.9	Nem meghatározott osteoporosis patológiás töréssel k. m. n.
M81.0	Posztmenopauzális osteoporosis
M81.2	Inaktivitási osteoporosis
M81.5	Idiopathiás osteoporosis
M81.6	Lokalizált osteoporosis (Lequesne)
M81.8	Egyéb osteoporosis
M81.9	Osteoporosis k. m. n.

Az egyes elemzésekben azonosított betegeket alcsoportonként is megvizsgáltuk. A perzisztencia és a compliance vizsgálata esetén az adatokat az osteoporosis-terápiák mentén képzett csoportokban elemeztük, amelyeket a beviteli mód és az adagolás gyakorisága szerint alakítottunk ki aszerint, hogy a kezdőpontban milyen terápián volt a beteg (1. táblázat). A törési kockázat elemzése során a terápiák között csak beviteli mód szerint tettünk különbséget (orális-parenteralis).

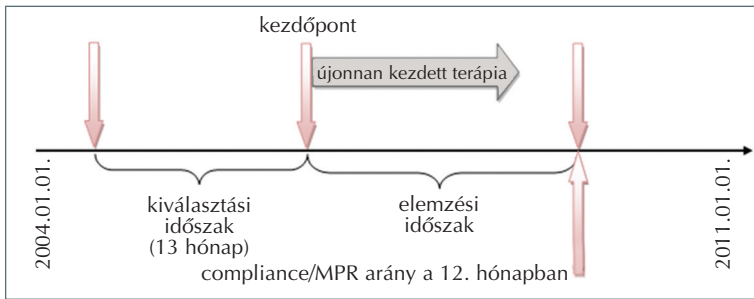
Vizsgálati végpontok

Compliance

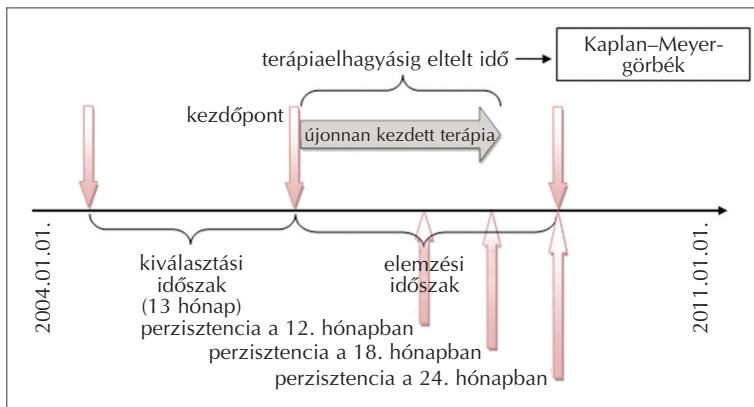
A compliance vizsgálata során meghatároztuk a receptkiváltások kezdetétől számított egy évre jellemző átlagos MPR-értékeket, amelyet az adott év során kiváltott vényekre kalkulált betegenkénti DOT- (day on treatment, terápiás napok száma) mennyiségek (minden hatóanyag esetében a WHO-ajánlás szerinti napi dózissal számolva) átlagolásával határoztunk meg. A terápiás megszakításokat ebben az esetben figyelmen kívül hagytuk, adott kategórián belül a kezdőpontot követő egy év során minden releváns kiváltást figyelembe vettünk. A szakirodalom azon betegeket tekinti jó compliance-ű betegeknek, akik egy év során a terápiás napok legalább 80%-ában kezelés alatt álltak. Ezen betegek arányát is megvizsgáltuk a módszereknél ismertetett alcsoportbontásban. Az alcsoportok átlagos MPR-értékei közötti különbségeket, illetve a compliance betegek aránya közötti eltérést Welch-próbával teszteltük.

3. táblázat. Törések azonosítása során alkalmazott BNO-kódok

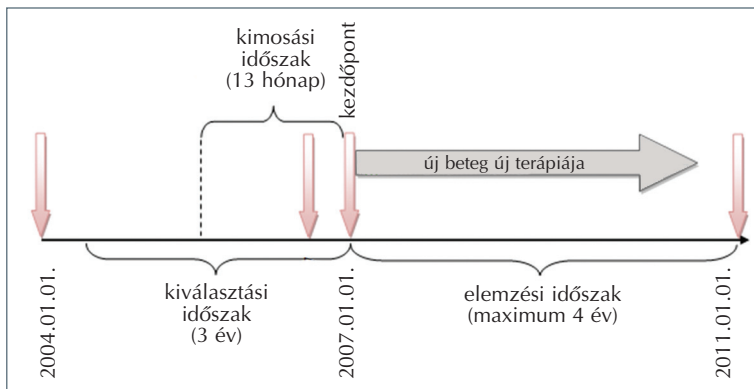
BNO	Elnevezés	Típus
S3230	a csípőlapát törése	csípőtörés
S3240	az acetabulum törése	csípőtörés
S7200	a combnyak törése	csípőtörés
S7210	perthrochanter törés	csípőtörés
S7220	subtrochantericus törés	csípőtörés
S5200	a singsont (ulna) proximális végének törése	csuklótörés
S5210	az orsócsont (radius) proximális végének törése	csuklótörés
S5220	a singsont (ulna) testének törése	csuklótörés
S5230	az orsócsont (radius) testének törése	csuklótörés
S5240	a sing- és orsócsont testének törése	csuklótörés
S5250	az orsócsont (radius) distalis végének törése	csuklótörés
S5260	a sing- és orsócsont distalis végének törése	csuklótörés
S5280	az alkar egyéb részeinek törése	csuklótörés
S5290	az alkar k. m. n. részének törése	csuklótörés
M8440	patológiás csonttörés, m. n. o.	egyéb törés
S3250	a szeméremcsont törése	egyéb törés
S4220	a humerus proximális végének törése	egyéb törés
S4230	a humerus középső részének törése	egyéb törés
S4240	a humerus distalis végének törése	egyéb törés
S4200	kulcscsonttörés	egyéb törés
S4210	lapockatörés	egyéb törés
S7240	a combcsont distalis törése	egyéb törés
S7280	a combcsont egyéb részeinek törései	egyéb törés
S7290	a combcsont k. m. n. részének törése	egyéb törés
S7230	a combcsont testének törése	egyéb törés
S8210	a sípcsont proximális végének törése	egyéb törés
S8220	a sípcsont (tibia) testének törése	egyéb törés
S8230	a sípcsont (tibia) distalis végének törése	egyéb törés
S8240	a szárkapocscsont (fibula) törése	egyéb törés
T1420	nem meghatározott testtájék csontjának törése	egyéb törés
M4840	a csigolyák fáradásos törése	gerinctörés
S1200	az első nyakcsigolya törése	gerinctörés
S1210	a második nyakcsigolya törése	gerinctörés
S1220	egyéb megnevezett nyakcsigolya törése	gerinctörés
S1280	a nyak egyéb részeinek törése	gerinctörés
S1290	a nyak k. m. n. részének törése	gerinctörés
S3200	az ágyéki csigolya törése	gerinctörés
S3201	az ágyéki csigolyatest törése	gerinctörés
S3202	az ágyéki csigolyaív törése	gerinctörés
S3220	a farokcsont törése	gerinctörés
S3210	a keresztcsont törése	gerinctörés
S3280	az ágyéki csigolyák és medence egyéb és k. m. n. részeinek törése	gerinctörés
T08H0	gerinctörés, szintje nem meghatározott	gerinctörés



1. ábra. A compliance-elemzés sematikája



2. ábra. A perzisztenciaelemzés sematikája



3. ábra. A törési kockázat elemzésének sematikája

Perzisztencia

Kétéves időszakon belül vizsgálva a betegsúlyú perzisztenciaértékeket Kaplan–Meier-görbék segítségével jelenítettük meg a definiált alcsoportokra. A folyamatos terápia definiálása során négyhetes megszakításokat engedélyeztünk. A medián terápiahosszok mellett meghatároztuk azon betegek arányát, akik a kezdőpontot követő 12., 18. és 24. hónapban perzisztensek voltak. Az arányok eltérését Welch-próba alapján teszteltük.

Törési kockázatok elemzése

A törési kockázatok vizsgálatánál azt elemeztük, hogy a terápiás együttműködés szintje hogyan hat a törések bekövetkezésére. Az egydimenziós kapcsolatvizsgálatok mellett komplex statisztikai modellel vizsgáltuk a különböző beteg- és betegség-specifikus változók hatásait annak érdekében, hogy az egyéb, a törések szempontjából fontos tényezőkkel együtt vizsgálva is megismerjük a terápiahűség hatásait. Mindehhez Cox-féle arányos kockázati modellt (3) használtunk. Nem csupán a kezdőponttól az első törés kialakulásáig követtük a betegeket, hanem a további törésekre vonatkozó kockázatokat is elemeztük, amelyhez az Andersen–Gill-módszert (4) alkalmaztuk. A változókat statikusan vagy dinamikusan építettük be az elemzésbe. A statikus változókat (kor, komedikáció, prevenció jellege, betegség súlyossága) minden beteg esetében azonos időszakon belül, azaz az elemzést megelőző három év adatai alapján definiáltuk, míg a dinamikus változókat (gyógyszeres terápiában bekövetkezett váltás, kezelés megszakítása, törés) napi szinten követtük a kezelés során történő események minél pontosabb elemzésére. A Cox-modell a Kaplan–Meier-görbékhez hasonlóan statisztikai programként futott az elemzői definíciók szerint kialakított adatscsoportokon. A modell által generált túlélési görbéket és relatív kockázatokat összesítve határoztuk meg az egyes tényezők hatásait a törések bekövetkezésére.

Eredmények

Az elemzésekben 223 068 nőbeteg adatait vizsgáltuk meg. A hazai, kezelt osteoporosisos populáció évi 70 000–150 000 között változott 2004–2011 között. Így feltételezhetjük, hogy a betegkörbe minden releváns osteoporosisos beteg bevonásra került, azaz eredményeink egyértelműen tükrözik a hazai viszonyokat. Az egyes végpontok elemzésénél a beválogatási kritériumok alapján a 4. táblázatban látható létszámú alcsoportokat alakítottuk ki.

Compliance

Az 5. táblázatban az egyes, osteoporosisban alkalmazható készítmények átlagos MPR-értékét és az együttműködő (MPR >80%) betegek arányát mutatjuk meg a kezdőpontot követő első évben a beviteli mód és az adagolási gyakoriság szerint csoportosítva.

4. táblázat. A vizsgált alcsoportok létszámai

Beválogatott betegkör (fő)	Perzisztencia* (időpont)	Compliance* (időpont)	Törési kockázat** (időpont)
223 068	324 936	291 732	139 604

*Egy betegről több megfigyelés is történt.

**Egy betegről egy megfigyelés történt.

5. táblázat. Osteoporosisos nők compliance-e a különböző gyógyszer-adagolási formák szerint csoportosítva

	Elemzés	MPR (CI 95%)	Compliance (%)
Összes beteg (bármely terápia)	254 551	57,86% (57,72%–58,00%)	94 293 (37,04%)
Napi orális	38 434	41,50% (41,19%–41,81%)	7 279 (18,94%)
Heti orális	173 822	53,18% (53,02%–53,34%)	55 071 (31,68%)
Havi orális	21 138	52,77% (52,32%–53,22%)	6 579 (31,12%)
Napi parenteralis	830	65,21% (63,09%–67,33%)	363 (43,73%)
Negyedévi parenteralis	13 060	77,67% (77,20%–78,14%)	8 012 (61,35%)
Évi parenteralis	7 248	100,00% (100%–100%)	7 248 (100%)

MPR: medication possession ratio

6. táblázat. Osteoporotikus nők compliance-e a kor és a megelőző törések számának függvényében

		N	MPR (CI 95%)
Kor	50–60	45 816	54,42% (54,11%–54,73%)
	60–70	83 571	59,81% (59,57%–60,05%)
	70–80	85 662	59,13% (58,89%–59,37%)
	80–90	37 279	55,28% (54,93%–55,63%)
	90–	2 223	49,73% (48,32%–51,14%)
Kiválasztási időszak alatti törésszám	Nincs megelőző törés	239 096	57,90% (57,76%–58,04%)
	1	12 909	57,20% (56,61%–57,79%)
	2	2 005	58,09% (56,62%–59,56%)
	3+	541	56,35% (53,49%–59,21%)

Az osteoporosisterápiára jellemző terápiahűség a nők körében 54%-os (terápiatípusok betegszámmal súlyozott átlaga). Amennyiben terápiás alcsoportonként tekintjük az adatokat, látható, hogy a parenteralis, ritkább bevétel az orálisokkal tapasztalható eredményt jelentékenyen javítja (44–100%; vs. 19–32%; $p < 0,001$). Ez alól kivételt képez a heti és a havi orális termékek összehasonlításával levonható következtetés, amely azt mutatja, hogy a heti alkalmazás mellett jobb a betegek terápiahűsége (31,68 vs. 31,12%; $p < 0,05$). Az alcsoportonkénti adatok alapján feltételezhetjük, hogy a terápiaváltások nem jellemzőek, a betegek döntően a kezdőpontban azonosított adagolási kategórián belül maradnak, mivel az összes terápia együttes kezelése esetén az átlagos MPR értéke nem javul lényegesen az egyes alcsoportok súlyozott átlagához képest (57,9% vs. 54%; ns.).

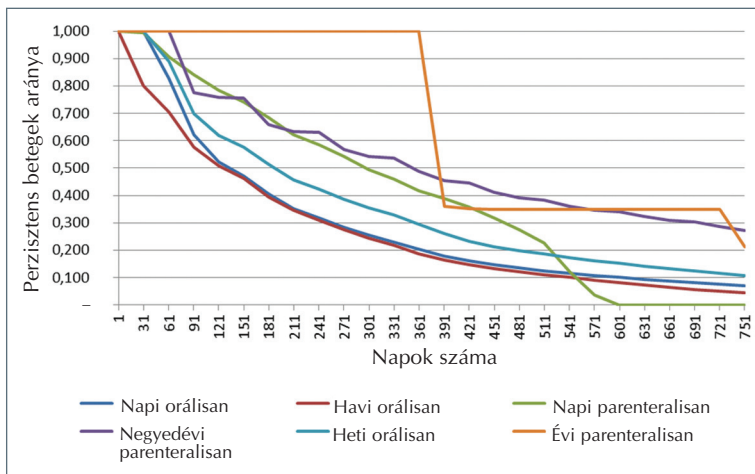
A terápiás alcsoportok mellett az összes kezelést kor és megelőző törésszámok szerint is meg-

vizsgáltuk (6. táblázat). Welch-próbák alapján bebizonyosodott, hogy a 60 év feletti betegek között a korcsoport növekedésével az MPR átlagos mértéke szignifikánsan kisebb lesz ($p < 0,05$). A megelőző törések számának növekedése nem javít a terápiahűsége. A próba itt egyetlen esetben mutatott ki szignifikáns eltérést. A törés nélküli és egy törést szenvedettek esetében az utóbbiak szignifikánsan kisebb MPR-átlaggal rendelkeznek.

Perzisztencia

A Kaplan–Meier-görbét a compliance-vizsgálatnál is alkalmazott csoportosításban ismertetjük a 4. ábrán.

A görbék áttekintése során a compliance-vizsgálathoz hasonlóan a parenteralis készítmények kedvezőbb képet mutatnak, mint az orális terápiák. Napi bevételi mód mellett a parenteralis



4. ábra. Osteoporosisos nők átlagos terápiahosszára illesztett Kaplan-Meier-görbék

7. táblázat. Perzisztens osteoporoticus nőbetegek aránya a gyógyszer-adagolási formák szerint

	Medián	12. hónap (CI 95%)	18. hónap (CI 95%)	24. hónap (CI 95%)
Összes beteg (bármely terápia)	197	32,4% (32,2%–32,6%)	18,2% (18,0%–18,3%)	12,9% (12,7%–13,0%)
Napi orális	127	20,9% (20,4%–21,5%)	11,8% (11,4%–12,2%)	7,6% (7,2%–7,9%)
Heti orális	196	29,3% (29,1%–29,6%)	17,2% (17,0%–17,4%)	11,6% (11,4%–11,8%)
Havi orális	136	18,8% (18,3%–19,4%)	10,1% (9,6%–10,5%)	5,2% (4,9%–5,5%)
Napi parenteralis	286	41,9% (38,1%–45,6%)	12,3% (9,8%–14,8%)	0,0% (0,0%–0,0%)
Negyedévi parenteralis	346	48,8% (48,0%–49,6%)	36,1% (35,4%–36,9%)	28,5% (27,8%–29,3%)
Évi parenteralis	376	100,0% (100%–100%)	34,9% (33,9%–35,8%)	34,9% (33,9%–35,8%)

szerek lényegesen jobb perzisztenciát mutatnak, mint az orális alkalmazású készítmények. A beviteli móddal ellentétben a beviteli gyakoriság hatása már nem ilyen egyértelmű, mivel a havi orális kezelések perzisztenciája kedvezőtlenebb, mint a heti alkalmazású terápiaiak.

A Kaplan-Meier-görbékén túl a görbék mediánjaival is jellemeztük a perzisztenciát. Az első éves adatokat tekintve a perzisztenciaeredmények számszerűen kedvezőtlenebb képet mutatnak, mint a compliance-mérések (32,4% vs. 37,04%) (7. táblázat). A folyamatos osteoporosisterápia csupán a betegek harmadára jellemző. A havi orális beviteli mód a perzisztencia vizsgálatánál nemcsak a heti, de a napi orális kezelésekénél is kedvezőtlenebb képet mutat (18,8% vs. 29,3%; $p < 0,001$ és 20,9%; $p < 0,001$). A negyedéves parenteralis kezelés a perzisztencia szempontjából kevésbé tűnik optimálisnak, mint a compliance szempontjából (48,8% vs. 61,3%), ugyanis a 60%-os terápiahűség ellenére a betegek alig fele tartózkodik folyamatosan a terápian a kezdőponttól számítva. A második év végén mért perzisztencia az első éves adatokhoz képest jelentősen csökken (32,4% vs. 12,9%). Eredmé-

nyeink alapján a parenteralis beviteli mód esetén az első évben mutatott kedvező terápiahűség hosszú távon romlik, azonban az első éves kedvező eredmények következtében így is lényegesen jobb, mint az orális kezelések esetén tapasztalt 5–10%-os arány.

Törési kockázat

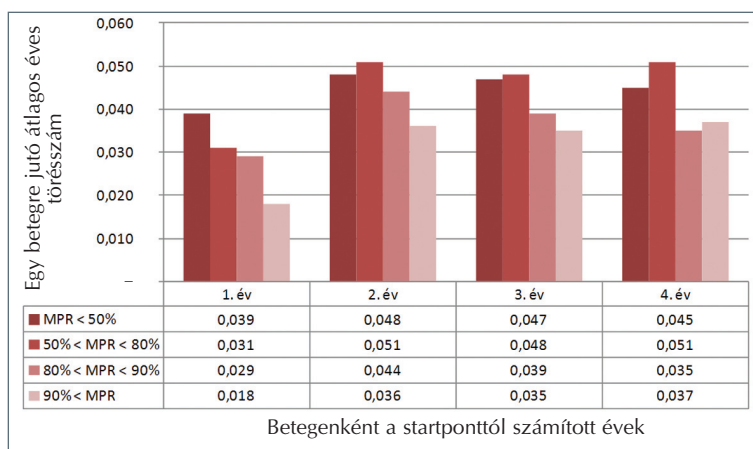
A Cox-modellek illesztése előtt leíró statisztikai vizsgálatokkal elemeztük az összefüggéseket a különböző kovariánsok és az átlagos éves törések között. Az eredmények azt mutatják, az MPR-értékek növekedésével csökkennek a törési kockázatok, azaz azok a betegek, akik adott évben tartósabban maradtak megfelelő terápian,

kisebb mértékben szenvedtek el valamilyen törést (5. ábra). A két változó korrelációjának vizsgálata során szignifikáns gyenge negatív kapcsolatot mutatott mind a Pearson, mind Spearman korrelációs együttható ($-0,04$ és $-0,05$; $p < 0,05$). A teljes körű, többdimenziós vizsgálathoz a Cox-modellek alkalmazása szükséges, hogy az egyes kovariánsok közötti interakciót is figyelembe tudjuk venni a következtetéseinknél.

A Cox-modellezés során több változót is vizsgáltunk, amelyeket egyszemélyes kapcsolatvizsgálattal előszűrtünk annak eldöntésére, hogy hatnak-e a törési kockázatra. Amennyiben igen, akkor belefoglaltuk a Cox-modellbe. Ezt követően a modellszelekciós vizsgálatokat végeztük, a szignifikáns p -értékekkel rendelkező kovariánsokat vontuk be a végleges modellbe (8. táblázat).

A 8. táblázatban ismertetett relatív kockázatok azt mutatják meg, hogy a meghatározott referenciakategóriához képest mekkora százalékban nő a törési kockázat, ha a megadott változóra cseréljük a referenciacsoport megfelelő változóját. Jelen esetben tehát a referenciacsoport az a beteg, aki az 50 és 60 év közötti korcsoportba tartozik,

az osteoporositerápiára jellemző MPR-értéke 80%-nál kisebb, primer prevencióban részesül, nem volt megelőző törése, nem volt egyéb kezelése (komedikáció), és az elemzési időszakban sem következett be törése. Ez alapján annak a csoportnak, aki ugyanezekkel a jellemzőkkel bír, kivéve, hogy 70–80 éves korcsoportba tartozik, 31%-kal magasabb a törési kockázata. Eredményeink alapján a kor növekedésével konzekvensen növekszik a rizikó. Külön modellben vizsgáltuk a megfelelő terápiahűséggel azonosított betegeknek a terápia beviteli módja szerint (orális, parenteralis kezelés) képzett alcsoportjait. A referenciacsoporthoz (MPR <80%) képest 56%-kal alacsonyabb törési kockázat mérhető ($p < 0,05$) azon együttműködő betegeknél (MPR >80%), akik parenteralis kezelésben részesültek.



5. ábra. Az MPR és a betegenkénti átlagos éves törésszám összefüggése

MPR: medication possession ratio

8. táblázat. A törést befolyásoló kovariánsok relatív kockázatnövelő hatása a Cox-modell becslései alapján

Kovariáns	Kovariáns értéke	RR (CI 95%)	p-érték
Korcsoport	50–60*	1,00	–
	60+	1,09 (0,95–1,26)	0,23
	70+	1,31 (1,14–1,51)	0,00
	80+	1,76 (1,51–2,05)	0,00
Compliance (MPR >80%)	Nem megfelelő terápiahűség (MPR <80%)*	1,00	–
	Terápiahű betegek (MPR >80%)	0,57 (0,49–0,66)	0,00
	Orális kezelés mellett terápiahű**	0,60 (0,51–0,71)	0,00
	Parenteralis kezelés mellett terápiahű**	0,44 (0,30–0,64)	0,12
Prevenció	Primer*	1,00	–
	Szekunder	1,32 (1,16–1,48)	0,00
Megelőző törés	0*	1,00	–
	1	1,81 (1,54–2,13)	0,00
	2 vagy több	3,15 (2,58–3,85)	0,00
Komedikáció	0*	1,00	–
	1	1,15 (1,04–1,28)	0,01
	2 vagy több	1,36 (1,20–1,54)	0,00
A kezdőpontot követő törések	0*	1,00	–
	1 vagy több	1,32 (1,09–1,60)	0,00

*Referenciacsoport.

**Eltérő modellből, információs jelleggel.

A kockázat az orális készítményeknél csak 40%-ban csökkent, ha a beteg együttműködő volt. A két csoport közötti relatív különbség is jelentősnek mondható, a parenteralis alkalmazás 27%-kal csökkenti a töréskockázatot az orális alkalmazáshoz képest a terápiahű betegeknél. A szekunder prevenció csoportba sorolás a referenciacsoport betegeihez képest 32%-kal nagyobb törési kockázatot jelent. Ezzel az eredménnyel összhangban az is megállapítható, hogy mind a megelőző törés, mind az elemzési

időszakban bekövetkezett törés növeli az újabb törés kockázatát. A referenciacsoportot figyelembe véve az is a törési kockázat növekedését eredményezi, ha a beteg egyéb kezelésben (komedikáció) is részesül.

Következtetések

A hazai adatok elemzésének eredményeképpen megállapítható, hogy a hazai osteoporoticus ke-

zelésre jellemző terápiahűség igen alacsony. A terápiahűséget erősen befolyásolja az alkalmazott osteoporoticus terápia beviteli módja, és a kezelés gyakorisága. A compliance- és perzisztencia-vizsgálataink a parenteralis beviteli mód kedvezőbb hatásait mutatták, azonban a terápiahűség hosszú távon a beviteli módtól függetlenül harmadára csökken a második év végére, amely felértékeli a betegkövetés jelentőségét az új terápia-kezelések támogatása mellett.

Előzetes elképzelésünknek megfelelően a törések kockázatát szignifikánsan csökkenti a beteg-együttműködés javulása, amely a parenteralis kezelési formával jelentősen tovább fokozható. Ez alátámasztja a hosszú hatású terápia-kezelések létjogosultságát a hazai kezelési palettán.

A klinikai kontrollált körülmények között mért compliance-eredményekhez képest a valós felhasználások legtöbbször jóval alacsonyabb terápia-kezelési hűséget mutatnak mind az európai, mind az amerikai populációkban. Jelentős különbséget okozhat az is, ha nem tárgyilagosságnak tekinthető biztossági adatok, hanem a betegek önbevallása alapján határozzák meg a terápiahűséget. Ezt támasztja alá, hogy Bors és munkatársai hazai felmérésének eredménye jelentősen eltér a mi vizsgálati eredményünktől, habár a vizsgált betegpopulációk átfedik egymást (5). Eredményeink a nemzetközi adatok fényében azt mutatják, hogy a hazai betegek terápiahűsége elmarad a hasonló módszerekkel vizsgált európai és amerikai populáción mért adatoktól (6–11). Netelbos és munkatársai nagy betegpopuláción végzett vizsgálata alapján holland populációban az orális biszfoszfonátokkal az egyéves compliance közel háromszor nagyobb volt, mint a mi vizsgálatunkban. Ezt csak részben magyarázhatja az, hogy vizsgálatunkba nem csak az új terápiát kapó betegek kerültek be és a holland gyógyszer-támogatás is előnyösebb a betegek szempontjából. A perzisztenciában is jelentős különbség volt a két vizsgálatban. Míg Hollandiában az orális biszfoszfonátokkal az egyéves perzisztencia 43% volt (11), ez Magyarországon 20–29%-nak bizonyult. Nemcsak a holland (11) és svéd (12) adatokhoz, de az USA-ban észleltekhöz képest is rosszabbak a hazai adatok (13).

Vizsgálati eredményeink alátámasztják azt az általánosan elfogadott és számos vizsgálattal megerősített összefüggést, hogy a jobb compliance nagyobb gyógyszerhatékonysággal jár együtt (14, 15). Ugyanakkor nem csak a jobb compliance-szal, de a gyógyszerbevitel módjával is korrelációt mutattunk ki. Habár a parenteralis gyógyszerek esetében sem érik el a magyarországi adatok az USA-ban mért adherenciaértékeket (16), a parenteralis beviteli mód jelentősen haté-

konyabbnak bizonyult a törési kockázat csökkentése szempontjából. Hasonló összefüggést találtak egy németországi adatbázis vizsgálata alapján is (17).

Vizsgálatunknak van néhány limitáló tényezője. A torzító hatások elsődleges forrásai az OEP-adatok sajátosságai. Az OEP által kezelt információk elsősorban finanszírozási célból kerülnek rögzítésre, ezáltal bizonyos információkat egyáltalán nem tartalmaznak, bizonyos információk pedig a mindenkori finanszírozási környezet által torzítottak. Mindezek eredményeképpen nem ismert a beteg számára felírt napi dózis, és a terápia alkalmazásának időtartama. A dózist illetően minden esetben a WHO által javasolt adagolást tekintettük mérvadónak, amely az alul- és túldozírozott betegek esetében okozhat problémát. Ezen limitációt érzékenységi elemzésekkel és a folyamatos terápia definíciójánál alkalmazott türelmi időszakokkal igyekeztünk csökkenteni. A terápia elkezdését a kiváltás időpontjával azonosítottuk, amely azonban számos esetben eredményezhet téves következtetéseket. Ezt a torzító hatást mind a speciális kiváltásokra vonatkozó szabályaink, mind a türelmi időszak alkalmazása csökkentti, azonban így is fennáll, amit úgy igyekeztünk kiküszöbölni, hogy a szélsőséges jellemzőket mutató (egyszerre két osteoporoticus terápiában is részesülő) betegeket kizártuk elemzéseinkből. További torzító faktor a nem támogatott, az OEP által nem követett készítmények területe, ez elsősorban az orális biszfoszfonátok esetében áll fenn. E kezelésekre vonatkozóan nem áll rendelkezésünkre információ, az ilyen kezelést folytató betegeket elemzéseinkben terápiaelhagyó, nem kezelt betegek tekintettük. A fentiekben túl az elemzésbe vont változók körét az OEP adataiban elérhető információk korlátozták, így elemzésünkben csak azoknak a faktoroknak a hatásait vizsgáltuk, amelyek egészségügyi szolgáltatás igénybevételehez kapcsolhatóak, ezáltal számos, a fenti kérdéseket befolyásoló tényezőt (szociális körülmények, a betegség súlyossága, laborértékek, diagnosztikai paraméterek) kényszerültünk figyelmen kívül hagyni.

A compliance- és a perzisztencia-vizsgálatoknál csupán az elkezdett terápiát vettük alapul a terápia-kezelési hűség megmagyarázásánál, és számos tényezőt figyelmen kívül hagytunk. Az egyes kezelések között az érintett betegkör tulajdonságai is lényegesen eltérőek lehetnek, a betegek betegségtudata igen nagy különbségeket mutathat a korai, primer prevenció és a később alkalmazott terápia-kezelések között. Ugyanakkor számos kezelés esetében a terápia-kezelési hűségére vonatkozóan is eltérő ajánlások lehetnek érvényben. Bizonyos terápia-ke-

Az eredmények a valós életet, a napi gyakorlatot tükrözik.

esetében finanszírozási korlátok miatt rövidülnek a terápiahosszok, bizonyos kezelések esetében pedig a mindennapi kezelési tapasztalat alapján lehetséges a terápiahosszok rövidítése. A havi orális kezelésekre vonatkozó perzisztencia és compliance-mérések eredményeit az is torzíthatja, hogy egyes hatóanyagokból elérhető parenterális termék is, így nem zárható ki a két csoport közötti átállítások előfordulása, amely azt jelenti, hogy a beteg ugyan nem perzisztens az adott beviteli formán, de a hatóanyagot igen.

Az elemzésünk nagy előnye ugyanakkor az, hogy egy egész ország osteoporosisal kezelt betegek teljes vizsgálatára került sor, amely betegeket egységes elvek szerint (Magyarországon az osteoporosis-hálózat központilag koordinált irányelvek szerint működik) kezelnek és egységes adatbázisban tart nyilván az ország egyetlen állami biztosítója. Hasonlóan nagyszámú beteg bevoná-

sával nem történt még ilyen elemzés nemzetközi vonatkozásban sem. További előnye a vizsgálatunknak, hogy az eredmények a valós életet, a napi gyakorlatot tükrözik, szemben a regisztrációs klinikofarmakológiai vizsgálatok idealizált körülményeivel. Ennek megfelelően az orális gyógyszerek nem is hozták azokat az eredményeket, amelyek a regisztráció alapjául szolgáló tanulmányokban láthatóak (18–21). Ugyanakkor, a parenterális szerek lényegében ugyanazokat az eredményeket mutatják, mint amit klinikofarmakológiai kipróbálás során tapasztalhattunk (22–24). Mindez finanszírozási következtetések levonására is alkalmassá teszi eredményeinket.

Tóth Emese, Lang Zsolt, Nagy Bence közreműködése az adatok elemzésében és a kézirat kidolgozásában az Amgen GmbH-val kötött szerződés megállapodás keretében történt.

Irodalom

- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11(1):44-7.
- Team RDC. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, 2011; URL <http://www.R-project.org/>.
- Therneau MT, Grambsch PM. Modeling survival data: Extending the Cox model. *New York: Springer; 2000*.
- Andersen PK, Gill RD. Cox regression-model for counting-processes – a large sample study. *Annals of Statistics* 1982;10(4):1100-20.
- Bors K, Boros E. MOOT-COMP-1 tanulmány. *Ca&Csont* 2007;10(4):124-131.
- Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Archives of Internal Medicine* 2005;165(20):2414-9.
- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: Relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clinic Proceedings* 2006;81(8):1013-22.
- Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporosis International* 2007;18(8):1023-31.
- Claus V, Steinle T, Kostev K, Intorcchia M. Grand: The german retrospective cohort analysis on non-adherence and associated risk of fractures in osteoporosis patients treated with oral bisphosphonates. *Value in Health* 2009;12(7):A445.
- Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, Liljestol M, Moffett AH, Borenstein J, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporosis International* 2011;22(6):1725-35.
- Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJE. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis – a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporosis International* 2011;22(5):1537-46.
- Landfeldt E, Borgstrom F, Robbins S, Strom O. Adherence to treatment of osteoporosis in Sweden: The Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporosis International* 2010;21:252.
- Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone* 2007;41(5):882-7.
- Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38(6):922-8.
- Beest FJAPV, Erkens JA, Olson M, Herings RMC. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporosis International* 2008;19(4):511-7.
- Curtis JR, Yun H, Matthews R, Saag KG, Delzell E. Adherence with intravenous zoledronate and intravenous ibandronate in the United States Medicare population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(7):1054-60.
- Ziller V, Kostev K, Kyvernitakis I, Boeckhoff J, Hadji P. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis – analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50(5):315-22.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996;348(9041):1535-41.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandt ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporosis Int* 2000;11(1):83-91.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350(5):459-68.
- Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241-9.
- Rizzoli R, Reid DM. Ibandronate: An IV injection for the treatment for postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2007;41(5):S24-S28.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.